MANUAL DE

FISIOLOGÍA MÉDICA

MANUAL DE

FISIOLOGÍA MÉDICA

DÉCIMA EDICIÓN

Arthur C. Guyton, M.D.
Professor Emeritus
Department of Physiology and Biophysics
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi

John E. Hall, Ph.D.
Professor and Chairman
Department of Physiology and Biophysics
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi

McGRAW-HILL • INTERAMERICANA
MADRID • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MEXICO
NUEVA YORK • PANAMA • SAN JUAN • SANTAFE DE BOGOTA • SANTIAGO • SÃO PAULO
AUCKLAND • HAMBURGO • LONDRES • MILAN • MONTREAL • NUEVA DELHI • PARIS
SAN FRANCISCO • SYDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TOKIO • TORONTO

Traducción

Jesús Benito Salido
Isabel Fernández Bernaldo de Quirós
Juan Bautista Jesús Lidón
Fernando Pardos Martínez

Revisión

José Manuel González de Buitrago

McGRAW-HILL - INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S. A. U.
Edificio Valrealty
Basauri, 17, 1.ª planta
28023 Aravaca (Madrid)

Primera edición: 1999

ISBN: 84-486-0429-6
Depósito legal: M. 53.400-2001

Traducido de la décima edición en inglés de la obra:
POCKET COMPANION TO TEXTBOOK
OF MEDICAL PHYSIOLOGY
de A. C. Guyton y J. E. Hall

ISBN: 0-7216-8729-6 (edición original)

Preimpresión: MonoComp, S. A.
Cartagena, 43. 28028 Madrid
Impreso en Quebecor World Bogotá S.A.
Impreso en Colombia- Printed in Colombia

COLABORADORES

Thomas H. Adair, PhD

Professor of Physiology and Biophysics
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi
Fisiología de la membrana, del nervio y del músculo (Capítulos 4-8)
Respiración (Capítulos 37-42)
Fisiología de la aviación, el espacio y la inmersión a grandes profundidades (Capítulos 43, 44)
Fisiología gastrointestinal (Capítulos 62-66)

David J. Dzielak, PhD

Associate Professor of Surgery
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi
Células sanguíneas, inmunidad y coagulación de la sangre (Capítulos 32-36)
El sistema nervioso (Capítulos 60, 61)
Metabolismo y regulación de la temperatura (Capítulos 67-73)

Arthur C. Guyton, MD

Professor Emeritus of Physiology and Biophysics
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi

John E. Hall, PhD

Professor and Chairman of Physiology and Biophysics
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi
Introducción a la fisiología: fisiología general y celular (Capítulos 1-3)
La circulación (Capítulos 14-19)
Los riñones y los líquidos corporales (Capítulos 25-31)

Thomas E. Lohmeier, PhD

Professor of Physiology and Biophysics
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi
Endocrinología y reproducción (Capítulos 74-78)

R. Davis Manning, PhD
Professor of Physiology and Biophysics
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi
El corazón (Capítulos 9-12)
La circulación (Capítulos 20-24)
Fisiología de los deportes (Capítulo 84)

Gregory Mihailoff, PhD
Assistant Director of Research
Arizona College of Osteopathic Medicine
Glendale, Arizona
El sistema nervioso (Capítulos 45-49)

David B. Young, PhD
Professor of Physiology and Biophysics
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi
Endocrinología y reproducción (Capítulos 79-83)

PREFACIO

La fisiología humana es la disciplina que une la ciencia básica con la medicina clínica. Es una disciplina integradora, que engloba desde el estudio de las moléculas y los componentes subcelulares hasta el estudio de los sistemas orgánicos y su interacción, que nos permite funcionar como seres vivos. Como la fisiología humana es una disciplina en rápida expansión y abarca un amplio campo, la gran cantidad de información que es potencialmente aplicable a la práctica de la medicina puede ser impresionante. Uno de nuestros objetivos al escribir un «manual» era destilar esta enorme cantidad de información en un libro que fuera lo suficientemente pequeño como para caber en un bolsillo y utilizarse con frecuencia, pero que contuviera los principios de fisiología básicos para el estudio de la medicina.

El manual se ha diseñado específicamente para acompañar al *Tratado de Fisiología Médica, 10.ª edición*, de Guyton y Hall, y no como sustituto del mismo. La intención es, más bien, que sirva como una revisión concisa de los hechos y conceptos más importantes del tratado, presentados de forma que facilite la comprensión rápida de los principios básicos de fisiología. Algunas de las características más importantes del manual son:

- Se ha diseñado para servir de guía a los estudiantes que desean una revisión rápida y eficaz de gran cantidad de materia del tratado. Los títulos de las diferentes secciones exponen de forma sucinta el principal concepto de los capítulos acompañantes. Así, el estudiante puede revisar rápidamente muchos de los principales conceptos del tratado acudiendo primero a los títulos de los capítulos.
- El contenido equivale al del tratado, y cada tema presenta referencias cruzadas con las páginas concretas de este último.
- El tamaño del libro se ha ajustado de forma que, al caber en un bolsillo, sea una fuente inmediata de información siempre que sea necesario.

Aunque el manual contiene los datos más importantes para el estudio de la fisiología, no posee los detalles que enriquecen los conceptos fisiológicos o los ejemplos clínicos de alteraciones fisiológicas que aparecen en el tratado. Por lo tanto, recomendamos que se use este manual con el *Tratado de Fisiología Médica, 10.ª edición.*

Los colaboradores de este manual han sido seleccionados por sus conocimientos de fisiología y su capacidad para ofre-

cer la información a los estudiantes de forma eficaz. Agradezco a cada uno de ellos su meticuloso trabajo en esta obra, y al Dr. Arthur C. Guyton, que fue el único autor de las ocho primeras ediciones del *Tratado de Fisiología Médica* y que, amablemente, me permitió ayudarle en la 9.ª y la 10.ª. Nos hemos esforzado en que este libro sea lo más fiable posible y esperamos que sea útil para el estudio de la fisiología. Esperamos vuestros comentarios y sugerencias.

JOHN E. HALL, PHD

CONTENIDO

UNIDAD **I**

Introducción a la fisiología: Fisiología general y celular

1. Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno» 3

2. La célula y su función 9

3. Control genético de la síntesis proteica, de la función celular y de la reproducción celular 19

UNIDAD **II**

Fisiología de la membrana, del nervio y del músculo

4. Transporte de sustancias a través de la membrana celular 29

5. Potenciales de membrana y potenciales de acción 37

6. Contracción del músculo esquelético 43

7. Excitación del músculo esquelético 51
A. Transmisión neuromuscular 51
B. Acoplamiento excitación-contracción 51

8. Contracción y excitación del músculo liso 55

UNIDAD **III**

El corazón

9. Músculo cardíaco; el corazón como bomba 63

10. Estimulación rítmica del corazón 71

11. El electrocardiograma normal 77

12. Interpretación electrocardiográfica de las alteraciones del músculo cardíaco y de la circulación coronaria 81
Análisis vectorial 81

13. Arritmias cardíacas y su interpretación electrocardiográfica 87

UNIDAD **IV**

La circulación

14. Panorámica de la circulación; física médica de la presión, el flujo y la resistencia 95

15. Distensibilidad vascular y funciones de los sistemas arterial y venoso 101

16. La microcirculación y el sistema linfático: Intercambio de líquido capilar, líquido intersticial y flujo linfático 107

17. Control local del flujo sanguíneo por los tejidos y regulación humoral 117

18. Regulación nerviosa de la circulación y control rápido de la presión arterial 125

19. Papel dominante de los riñones en la regulación a largo plazo de la presión arterial y en la hipertensión: El sistema integrado de control de la presión 133

20. Gasto cardíaco, retorno venoso y su regulación 145

21. Flujo sanguíneo muscular y gasto cardíaco durante el ejercicio: La circulación coronaria y la cardiopatía isquémica 153

22. Insuficiencia cardíaca 161

23. Válvulas cardíacas y tonos cardíacos. Dinámica de las valvulopatías y cardiopatías congénitas 167

24. Shock circulatorio y fisiología de su tratamiento 173

UNIDAD **V**

Los riñones y los líquidos corporales

25. Los compartimientos líquidos del cuerpo: Líquidos extracelular e intracelular; líquido intersticial y edema 183

26. Formación de la orina por los riñones: I. Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control 193

27. Formación de la orina por los riñones: II. Procesamiento tubular del filtrado glomerular 201

28. Regulación de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular 213

29. Integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular; regulación renal de potasio, calcio, fosfato y magnesio 223

30. Regulación del equilibrio acidobásico 235

31. Micción, diuréticos y enfermedades renales 247

UNIDAD **VI**

Células sanguíneas, inmunidad y coagulación de la sangre

32. Eritrocitos, anemia y policitemia 257

33. Resistencia del organismo a la infección: I. Leucocitos, granulocitos, sistema monocito-macrófago e inflamación 263

34. Resistencia del organismo a la infección: II. Inmunidad y alergia 269

35. Grupos sanguíneos; transfusión; trasplante de tejidos y de órganos 277

36. Hemostasia y coagulación de la sangre 281

UNIDAD **VII**

Respiración

37. Ventilación pulmonar 289

38. Circulación pulmonar; edema pulmonar; líquido pleural 297

39. Principios físicos del intercambio gaseoso; difusión del oxígeno y del dióxido de carbono a través de la membrana respiratoria 305

40. Transporte de oxígeno y de dióxido de carbono en la sangre y los líquidos corporales 313

41. Regulación de la respiración 319

42. Insuficiencia respiratoria: fisiopatología, diagnóstico, oxigenoterapia 323

UNIDAD **VIII**

Fisiología de la aviación, el espacio y la inmersión a grandes profundidades

43. Fisiología de la aviación, las grandes alturas y el espacio 333

44. Fisiología de la inmersión en aguas profundas y otras situaciones hiperbáricas 339

UNIDAD **IX**

El sistema nervioso

A. Generalidades y fisiología sensitiva

45. Organización del sistema nervioso. Funciones elementales de las sinapsis y de las sustancias transmisoras 345

46. Receptores sensitivos. Circuitos neuronales para el procesamiento de la información 355

47. Sensaciones somáticas:
I. Organización general; los sentidos del tacto y de la posición 361

48. Sensaciones somáticas:
II. Sensaciones de dolor, de cefalea y térmica 369

UNIDAD **X**

El sistema nervioso

B. Los sentidos especiales

49. El ojo:
I. Óptica de la visión 379

50. El ojo:
II. Función receptora y neural de la retina 385

51. El ojo:
III. Neurofisiología central de la visión 395

52. El sentido del oído 401

53. Los sentidos químicos: gusto y olfato 409

UNIDAD **XI**

El sistema nervioso

C. Neurofisiología motora e integradora

54. Funciones motoras de la médula espinal; reflejos medulares 417

55. Control de la función motora por la corteza y el tronco encefálico 425

56. Cerebelo, ganglios basales y control motor general 435

57. Corteza cerebral; funciones intelectuales del cerebro; aprendizaje y memoria 447

58. Mecanismos cerebrales de la conducta y la motivación: El sistema límbico y el hipotálamo 455

59. Estados de actividad cerebral: Sueño; ondas cerebrales; epilepsia; psicosis 461

60. El sistema nervioso autónomo; la médula suprarrenal 467

61. Flujo sanguíneo cerebral, líquido cefalorraquídeo y metabolismo cerebral 477

UNIDAD **XII**

Fisiología gastrointestinal

62. Principios generales de la función gastrointestinal: motilidad, control nervioso y circulación sanguínea 487

63. Tránsito y mezcla de los alimentos en el tubo digestivo 495

64. Funciones secretoras del aparato digestivo 501

65. Digestión y absorción en el tubo digestivo 509

66. Fisiología de los trastornos digestivos 517

UNIDAD **XIII**

Metabolismo y regulación de la temperatura

67. Metabolismo de los hidratos de carbono y formación del trifosfato de adenosina 523

68. Metabolismo de los lípidos 531

69. Metabolismo de las proteínas 539

70. El hígado como órgano 543

71. Balances energéticos; regulación de la alimentación; obesidad y ayuno prolongado; vitaminas y minerales 549

72. Energética e índice metabólico 557

73. Temperatura corporal, regulación de la temperatura y fiebre 561

UNIDAD **XIV**

Endocrinología y reproducción

74. Introducción a la endocrinología 569

75. Hormonas hipofisarias y su control por el hipotálamo 575

76. Hormonas metabólicas tiroideas 585

77. Hormonas de la corteza suprarrenal 591

78. Insulina, glucagón y diabetes mellitus, 601

79. Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y del fosfato, vitamina D, huesos y dientes 609

80. Funciones reproductoras y hormonales del varón (y función de la glándula pineal) 617

81. Fisiología femenina antes de la gestación y hormonas femeninas 621

82. Embarazo y lactancia 629

83. Fisiología fetal y neonatal 637

UNIDAD **XV**

Fisiología de los deportes

84. Fisiología de los deportes 643

ÍNDICE 651

UNIDAD

I

Introducción a la fisiología: fisiología general y celular

1. Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno»
2. La célula y su función
3. Control genético de la síntesis proteica, de la función celular y de la reproducción celular

1

Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno»

El objetivo de la fisiología es comprender la *función* de los seres vivos y sus partes. En la fisiología humana intentamos explicar las características del cuerpo que nos permiten sentir nuestro entorno, movernos por él, pensar y comunicarnos, reproducirnos y realizar todas las funciones que nos permiten sobrevivir y prosperar desde que se inicia nuestra vida.

La fisiología humana es algo muy amplio que incluye las funciones de las moléculas y los componentes subcelulares, los tejidos, los órganos, los sistemas orgánicos, como el sistema cardiovascular, y las interacciones y comunicaciones entre los diferentes componentes. Una característica diferenciadora de la fisiología es que pretende integrar las funciones de todas las partes del cuerpo para comprender el cuerpo humano en conjunto. La vida en el ser humano descansa en esta función total, que es bastante más compleja que la suma de las funciones de las diferentes células, tejidos y órganos.

Las células son las unidades vivas del cuerpo. Cada órgano es un agregado de muchas células unidas por estructuras intercelulares de soporte. En total en el cuerpo hay entre 75 y 100 billones de células, cada una de las cuales está adaptada para realizar unas funciones especiales. Estas diferentes funciones de las células están coordinadas por varios sistemas de regulación que actúan en las propias células, los tejidos, los órganos y en los sistemas orgánicos.

Aunque los distintos tipos de células se diferencian unos de otros por sus correspondientes funciones, todas ellas tienen unas características básicas parecidas. Por ejemplo: 1) el oxígeno se combina con los productos derivados de las grasas, los hidratos de carbono o las proteínas para liberar la energía necesaria para el normal funcionamiento de las células; 2) casi todas las células tienen la capacidad de reproducirse y siempre que se destruyen algunas células de un tipo particular, las restantes del mismo tipo producen otras nuevas hasta que se recupera el número adecuado de ellas, y 3) las células están baña-

das por el líquido extracelular, cuyos componentes están controlados de forma muy precisa.

■ MECANISMOS «HOMEOSTÁTICOS» DE LOS PRINCIPALES SISTEMAS FUNCIONALES (p. 4)

Fundamentalmente todos los órganos y tejidos del cuerpo realizan funciones que ayudan a mantener los componentes del líquido extracelular relativamente constantes, que es lo que se conoce como *homeostasis.* Una gran parte de este libro de fisiología se dedicará al estudio de los mecanismos por los que las células, los tejidos y los órganos contribuyen a la homeostasis.

Sistema de transporte del líquido extracelular: El sistema circulatorio

El líquido extracelular se transporta por todo el cuerpo en dos etapas. La primera de ellas es el movimiento de la sangre por el *sistema circulatorio,* y la segunda es el movimiento de líquidos entre los capilares sanguíneos y las células. El sistema circulatorio mantiene los líquidos del medio interno mezclándose constantemente mediante el bombeo de la sangre a través del sistema vascular. Cuando la sangre atraviesa los capilares, una parte importante de este líquido se difunde hacia fuera y hacia dentro del líquido intersticial que hay en los espacios entre las células, lo que permite un intercambio continuo de sustancias entre las células y el líquido intersticial, y entre el líquido intersticial y la sangre.

Origen de los nutrientes del líquido extracelular

- El *sistema respiratorio* proporciona el oxígeno que necesita el cuerpo y elimina el dióxido de carbono.
- El *tracto gastrointestinal* digiere los alimentos y absorbe los distintos nutrientes, que comprenden los hidratos de carbono, los ácidos grasos y los aminoácidos, dentro del líquido extracelular.
- El *hígado* modifica la composición química de muchas de las sustancias absorbidas, transformándolas en otras que pueden utilizarse mejor, y otros tejidos del cuerpo, como los adipocitos, los riñones y las glándulas endocrinas, ayudan a modificar las sustancias absorbidas o las almacenan hasta que se necesitan.

- El *sistema musculoesquelético* está formado por los músculos esqueléticos, los huesos, los tendones, las articulaciones, los cartílagos y los ligamentos. Sin este sistema, el cuerpo no podría moverse hacia el lugar adecuado para obtener los alimentos que necesita para la nutrición. Este sistema también proporciona protección a los órganos internos y soporte para el cuerpo.

Eliminación de los productos finales del metabolismo

- Los *riñones* regulan la composición del líquido extracelular mediante el control de la excreción de sales, agua y los productos de desecho de las reacciones químicas de las células. Mediante el control del volumen y la composición de los líquidos corporales, los riñones también regulan el volumen y la presión de la sangre.
- El *sistema respiratorio* no sólo proporciona oxígeno al líquido extracelular sino que también elimina el dióxido de carbono producido por las células, que se libera desde la sangre en los alvéolos y luego se elimina hacia el medio externo.

Regulación de las funciones corporales

- El *sistema nervioso* controla la actividad del sistema muscular, y por tanto la locomoción. También controla el funcionamiento de muchos órganos internos por medio del sistema nervioso autónomo, nos permite sentir nuestros medios externo e interno, y la inteligencia nos permite obtener las condiciones más ventajosas para la supervivencia.
- Las *glándulas endocrinas* segregan las *hormonas* que controlan muchas funciones metabólicas de las células, como el crecimiento, el ritmo metabólico y ciertas actividades especiales relacionadas con la reproducción. Las hormonas se segregan del torrente sanguíneo y son transportadas a todas las partes del cuerpo para ayudar a regular la función celular.
- El *sistema inmunitario* también actúa como un sistema regulador, dotando al cuerpo de un mecanismo de defensa contra los invasores extraños, como las bacterias o los virus, a los que el cuerpo está expuesto constantemente.
- El *sistema tegumentario*, que está formado fundamentalmente por la piel, proporciona protección contra las heridas y defensa frente a los posibles invasores, así como protección contra la deshidratación de los tejidos subyacentes. La piel también actúa como un importante medio de regulación de la temperatura corporal.

Reproducción

- El *sistema reproductor* permite la formación de nuevos seres similares a nosotros mismos; podemos considerar esto como una función homeostática debido a que se generan cuerpos nuevos, con billones de nuevas células en un ambiente interno bien regulado.

■ SISTEMAS DE CONTROL DEL CUERPO (p. 6)

En el cuerpo humano hay miles de sistemas de control esenciales para la homeostasis. Por ejemplo, los sistemas genéticos actúan en el interior de las células para controlar la función intracelular, así como las funciones extracelulares. Otros sistemas de control actúan dentro de los órganos o en todo el cuerpo para controlar las interacciones entre los diferentes órganos.

La *regulación de las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en el líquido extracelular* es un buen ejemplo de múltiples sistemas de control que actúan juntos. En este ejemplo, el sistema respiratorio actúa asociado al sistema nervioso. Cuando la concentración de dióxido de carbono en la sangre aumenta por encima de los valores normales, el centro respiratorio se excita, haciendo que la persona respire rápida y profundamente. Esto aumenta la espiración de dióxido de carbono y, por tanto, su eliminación de la sangre y del líquido extracelular, hasta que su concentración vuelve a un valor normal.

Valores normales de los componentes más importantes del líquido extracelular

En el Cuadro 1-1 se muestran algunos de los principales componentes del líquido extracelular, junto con sus valores y márgenes normales y los límites máximos tolerables durante períodos cortos sin que se produzca la muerte. Obsérvese la estrechez de estos intervalos; las concentraciones fuera de estos límites generalmente causan o son el resultado de una enfermedad.

Características de los sistemas de control

La mayoría de los sistemas de control del cuerpo actúan mediante una *retroalimentación negativa*. En la regulación de la concentración de dióxido de carbono, una concentración elevada de dióxido de carbono en el líquido extracelular aumenta la ventilación pulmonar, lo que a su vez hace que la concentración de dióxido de carbono vuelva a un valor normal. Este es un ejemplo de *retroalimentación negativa*;

CUADRO 1-1
Algunos de los principales constituyentes del líquido intersticial y sus características físicas, intervalos normales de control y límites no letales aproximados durante períodos cortos

	Unidades	Valor normal	Intervalo normal	Límites no letales aproximados
Oxígeno	mm Hg	40	35-45	10-1000
Dióxido de carbono	mm Hg	40	35-45	5-80
Sodio	mmol/L	142	138-146	115-175
Potasio	mmol/L	4.2	3.8-5.0	1.5-9.0
Calcio	mmol/L	1.2	1.0-1.4	0.5-2.0
Cloruro	mmol/L	108	103-112	70-130
Bicarbonato	mmol/L	28	24-32	8-45
Glucosa	mmol/L	85	75-95	20-1500
Temperatura corporal	°C (°F)	37.0 (98.4)	37.0 (98-98.8)	18.3-43.3 (65-110)
Ácido-base	pH	7.4	7.3-7.5	6.9-8.0

cualquier estímulo que intente cambiar la concentración de dióxido de carbono es contrarrestado por una respuesta que es *negativa* respecto al estímulo inicial.

El grado de eficacia con el que un sistema de control mantiene las condiciones constantes viene determinado por la *ganancia* de la retroalimentación negativa. La ganancia se calcula mediante la fórmula siguiente:

Ganancia = Corrección/Error

Algunos sistemas de control, como los que regulan la temperatura del cuerpo tienen ganancias de hasta −33, lo que indica que la corrección es 33 veces mayor que el error.

Los sistemas de control antealimentados se anticipan a los cambios. Debido a la enorme cantidad de interconexiones entre los diferentes sistemas de control, el control total de una función corporal concreta puede ser más complejo de lo que podría esperarse simplemente por retroalimentación negativa. Por ejemplo, algunos movimientos del cuerpo se producen tan rápidamente que no hay tiempo suficiente para que los impulsos nerviosos viajen desde las partes periféricas del cuerpo hasta el cerebro y luego vuelvan a ellas a tiempo para controlar dichos movimientos. Por consiguiente, el cerebro utiliza un control de antealimentación para producir las contracciones musculares. Los impulsos nerviosos sensoriales procedentes de las partes móviles informan al cerebro, con un cierto retraso, sobre si se ha realizado correctamente el movimiento, ya previsto por el cerebro, y si realmente se ha realizado de la forma adecuada. Si no es así, el cerebro corrige las señales de acción que enviará a los músculos, para la siguiente vez que ese movimiento sea necesario. Esto también se llama *control adaptativo,* que es, en cierto sentido, una retroalimentación negativa tardía.

■ AUTOMATISMO DEL CUERPO (p. 10)

El cuerpo humano es un conjunto de entre 75 y 100 billones de células organizadas en diferentes estructuras funcionales, las más grandes de las cuales son los llamados *órganos*. Cada estructura funcional u órgano, tiene un papel en el mantenimiento de un medio interno constante. Mientras se mantenga la homeostasis, las células del cuerpo continuarán viviendo y funcionando de manera adecuada. Así, cada célula se beneficia de la homeostasis y, a su vez, cada célula contribuye, en la parte que le corresponde, al mantenimiento de la homeostasis. Esta reciprocidad proporciona un *automatismo* continuo del cuerpo, hasta que uno o más sistemas funcionales pierden su capacidad de contribuir con su parte correspondiente. Si esto ocurre, lo sufren todas las células del cuerpo. Una disfunción extrema conduce a la muerte, mientras que una disfunción moderada produce una enfermedad.

2

La célula y su función

ORGANIZACIÓN DE LA CÉLULA (p. 11)

En la Figura 2-1 se representa una célula típica, con su *núcleo* y su *citoplasma* separados por la *membrana nuclear*. El citoplasma está separado del líquido intersticial que rodea la célula por medio de una *membrana celular*. Las diferentes sustancias que constituyen la célula, en conjunto forman lo que se denomina *protoplasma*, que básicamente está formado por:

- *Agua*, que en la mayoría de las células constituye entre el 70 y el 85 % de su volumen.
- *Electrólitos*, es decir, los compuestos químicos inorgánicos necesarios para las reacciones celulares. Algunos de los principales electrólitos de las células son *potasio*, *magnesio*, *fosfato*, *sulfato*, *bicarbonato* y pequeñas cantidades de *sodio, cloruro* y *calcio*.
- *Proteínas,* que constituyen del 10 al 20 % de la masa celular. Pueden dividirse en dos tipos: *proteínas estructurales* y *proteínas globulares* (que son fundamentalmente *enzimas*).
- *Lípidos*, que representan alrededor de un 2 % de la masa celular. Entre los lípidos más importantes de las células están los *fosfolípidos,* el *colesterol*, los *triglicéridos* y las *grasas neutras*. En los *adipocitos* (células grasas o adiposas), los triglicéridos pueden suponer hasta un 95 % de la masa celular.

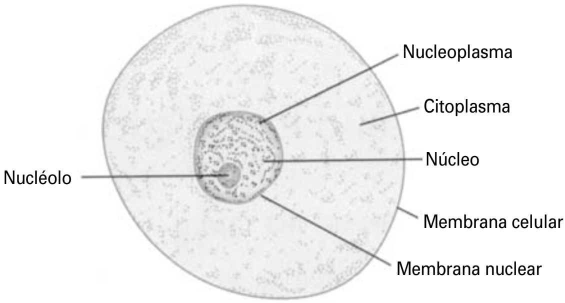


Figura 2-1. Estructura de una célula tal y como se ve con el microscopio óptico.

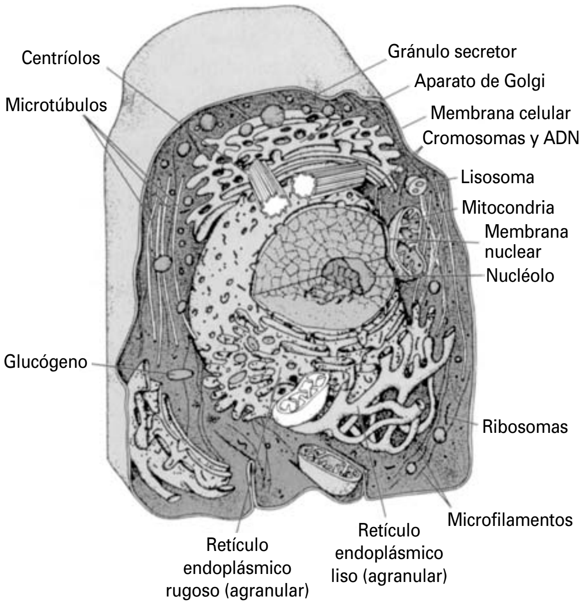


Figura 2-2. Reconstrucción de una célula típica, que muestra los orgánulos internos del citoplasma y del núcleo.

- *Hidratos de carbono*, que desempeñan un importante papel en la nutrición de la célula. La mayor parte de las células del ser humano no tienen grandes reservas de hidratos de carbono, generalmente no más de un 1 % de la masa celular, aunque en las células musculares pueden representar hasta el 3 % y en las células del hígado hasta el 6 %. La pequeña cantidad de hidratos de carbono de las células generalmente se almacena en forma de *glucógeno*, que es un polímero insoluble de glucosa.

■ ESTRUCTURA FÍSICA DE LA CÉLULA (p. 12)

La célula (Fig. 2-2) no es simplemente una bolsa llena de líquido y compuestos químicos; también contiene estructuras físicas muy organizadas llamadas *orgánulos*. Algunos de los principales orgánulos de la célula son la *membrana celular*, la *membrana nuclear*, el *retículo endoplásmico* (RE), el *aparato de Golgi*, las *mitocondrias*, los *lisosomas* y los *centríolos*.

La célula y sus orgánulos están rodeados por membranas formadas por lípidos y proteínas. Estas membranas son la *membrana celular*, la *membrana nuclear*, y las *membranas*

del RE, de las *mitocondrias*, de los *lisosomas* y del *aparato de Golgi*. Forman barreras que impiden el libre movimiento del agua y de las sustancias hidrosolubles desde un compartimiento celular a otro. Las moléculas proteicas a menudo penetran en el espesor de ésta, constituyendo vías que permiten el movimiento de sustancias específicas a través de la membrana.

La *membrana celular* es una bicapa lipídica con proteínas insertadas. La bicapa lipídica está formada casi exclusivamente por *fosfolípidos* y *colesterol*. Los fosfolípidos tienen un extremo hidrosoluble (*hidrófilo*) y otro liposoluble (*hidrófobo*). Las porciones hidrófobas de los fosfolípidos se sitúan enfrentadas unas a otras, mientras que las porciones hidrófilas se sitúan hacia las superficies de la membrana en contacto con el líquido intersticial que las rodea.

Esta membrana que es una bicapa lipídica es muy permeable para las sustancias liposolubles, como el oxígeno, el dióxido de carbono y los alcoholes, pero actúa como una barrera importante para las sustancias hidrosolubles, como la glucosa y los iones. Flotando en la bicapa lipídica hay proteínas, muchas de las cuales son *glucoproteínas* (proteínas combinadas con hidratos de carbono).

Hay dos tipos de proteínas de membrana: las *proteínas integrales*, que sobresalen a través de la membrana, y las *proteínas periféricas*, que están ancladas a la superficie interna de la membrana y no la penetran. Muchas de las proteínas integrales constituyen *canales estructurales* (poros), a través de los cuales pueden difundir las sustancias hidrosolubles, sobre todo los iones. Otras proteínas integrales actúan como *proteínas transportadoras* para el transporte de sustancias, en algunos casos en contra de su gradiente natural de difusión. Las proteínas periféricas normalmente están unidas a alguna proteína integral y generalmente actúan como *enzimas* que catalizan alguna reacción química celular.

Los hidratos de carbono de la membrana se encuentran, principalmente, combinados con proteínas y lípidos, en forma de *glucoproteínas* y *glucolípidos*. Las porciones «gluco» de estas moléculas normalmente asoman al exterior de la célula. Otros muchos hidratos de carbono, llamados *proteoglucanos*, fundamentalmente son hidratos de carbono unidos por pequeños núcleos proteicos y están débilmente unidos a la superficie externa; así, toda la superficie externa de la célula, a menudo, tiene una capa de hidratos de carbono flotante llamada *glucocáliz*.

Los hidratos de carbono de la superficie externa de la célula tienen múltiples funciones: 1) suelen estar cargados negativamente y, por tanto, repelen otras moléculas con la misma carga; 2) el glucocáliz de una células se ancla al de otras, uniendo a éstas entre sí, y 3) algunos hidratos de carbono actúan como *receptores* para la unión de algunas hormonas.

El RE sintetiza muchas sustancias de la célula. Una extensa red de túbulos y vesículas, que forman el llamado *RE*, se extiende prácticamente a casi todas las partes de la célula. La membrana del RE proporciona una gran superficie para la fa-

bricación de muchas sustancias que se utilizan en el interior de las células o que se liberan desde algunas de ellas. Entre dichas sustancias se encuentran proteínas, hidratos de carbono, lípidos y otras estructuras como lisosomas, peroxisomas y gránulos de secreción.

Los lípidos se fabrican en la pared del RE. Para la síntesis de proteínas, los *ribosomas* se unen a la superficie externa del RE. Éstos funcionan en asociación con el ARN *mensajero* para sintetizar muchas proteínas que luego entran en el aparato de Golgi, donde las moléculas experimentan otras modificaciones antes de ser liberadas o usadas en la célula.

El *aparato de Golgi* actúa en asociación con el RE. El aparato de Golgi está formado por membranas similares a las del RE *agranular* o *liso*. El aparato de Golgi está muy desarrollado en las células secretoras y está localizado en la parte de la célula donde se van a secretar las sustancias. Unas pequeñas *vesículas transportadoras*, llamadas también vesículas RE, se van desprendiendo constantemente del RE y luego se fusionan al aparato de Golgi. De esta manera, las sustancias atrapadas en las vesículas RE se transportan desde el RE al aparato de Golgi. Entonces las sustancias se procesan en el aparato de Golgi y se forman lisosomas, vesículas secretoras y otros componentes del citoplasma.

Los *lisosomas* constituyen un sistema digestivo intracelular. Los lisosomas, que son muy numerosos en algunas células, son pequeñas vesículas esféricas, rodeadas por una membrana, que contienen enzimas digestivas; estas enzimas permiten a los lisosomas la digestión de sustancias, de estructuras, especialmente estructuras celulares dañadas, de partículas alimenticias ingeridas por la célula y de materiales indeseables como las bacterias.

Normalmente, las membranas que rodean a los lisosomas evitan que las enzimas en ellos contenidas entren en contacto con otras sustancias de la célula y, por tanto, evitan su acción digestiva. No obstante, cuando estas membranas sufren algún daño las enzimas se liberan y atacan las sustancias orgánicas con las que entran en contacto, transformándolas en otras que difunden con mayor facilidad, como los aminoácidos y la glucosa.

Las *mitocondrias* liberan energía en la célula. Para que se puedan producir las reacciones químicas de la célula es necesario un suministro de energía adecuado. Esta energía procede principalmente de las reacciones químicas del oxígeno con los tres tipos diferentes de nutrientes: la glucosa procedente de los hidratos de carbono, los ácidos grasos procedentes de las grasas, y los aminoácidos procedentes de las proteínas. Una vez que han penetrado en la célula, los alimentos son fragmentados en moléculas de menor tamaño que, a su vez, entran en las mitocondrias, donde otras enzimas eliminan dióxido de carbono e iones hidrógeno, en un proceso llamado *ciclo del ácido cítrico.* Un sistema enzimático oxidativo, que también se encuentra en las mitocondrias, produce la oxidación progre-

siva de los átomos de hidrógeno. Los productos finales de las reacciones que se producen en las mitocondrias son agua y dióxido de carbono. La energía que se libera se utiliza por la mitocondria para sintetizar otra sustancia, el *adenosín trifosfato* (ATP), un compuesto químico muy reactivo, que difunde por la célula para liberar la energía en él almacenada allí donde es necesaria para que se realice alguna de las funciones celulares.

Las mitocondrias también pueden autorreplicarse, lo que permite que una de ellas dé origen a una segunda, a una tercera, etc., allí donde la célula las necesite para aumentar la cantidad de ATP.

Hay otras muchas estructuras citoplasmáticas y orgánulos. En el cuerpo hay cientos de tipos de células diferentes, y cada una tiene una estructura especial. Por ejemplo, algunas células son rígidas y poseen una gran cantidad de *filamentos* o *estructuras tubulares,* que están formadas por *proteínas fibrilares.* Algunas de las estructuras tubulares, llamadas *microtúbulos*, pueden transportar sustancias de una zona a otra de la célula.

Una función importante de muchas células es segregar sustancias especiales. Casi todas estas sustancias se producen en el sistema RE-aparato de Golgi y se liberan en el citoplasma en el interior de unas vesículas de almacenamiento llamadas *vesículas de secreción.* Tras un período de almacenamiento en la célula son expulsadas a través de la membrana celular para ser utilizadas en alguna otra parte del cuerpo.

El *núcleo* actúa como centro de control de la célula y contiene grandes cantidades de *ADN*, es decir, los *genes.* Los genes determinan las características de las proteínas de la célula, incluidas las enzimas citoplasmáticas. También controlan la reproducción. Primero se reproducen a sí mismos mediante un proceso llamado *mitosis,* en el que se forman dos células hijas, cada una de ellas con uno de los dos juegos de genes.

La *membrana nuclear*, también llamada *envoltura nuclear,* separa el núcleo del citoplasma. Esta estructura en realidad está formada por dos membranas; la externa se continúa con el RE, y el espacio que queda entre las dos membranas también se continúa con el compartimiento interno del RE. Ambas capas de la membrana están atravesadas por varios miles de *poros nucleares*, cuyo diámetro es de aproximadamente 100 nanómetros.

En casi todas las células, el núcleo tiene uno o más *nucléolos,* que a diferencia de lo que sucede en la mayoría de los demás orgánulos, no están rodeados por una membrana. El nucléolo contiene grandes cantidades de ARN y proteínas del mismo tipo que las de los ribosomas. El nucléolo aumenta de tamaño cuando una célula está sintetizando de forma activa proteínas. El ARN ribosómico se almacena en el nucléolo y transporta a través de los poros de la membrana nuclear hacia el citoplasma, donde se utiliza para producir ribosomas maduros que desempeñan un papel importante en la formación de proteínas.

■ SISTEMAS FUNCIONALES DE LA CÉLULA (p. 19)

Ingestión por parte de la célula: Endocitosis

La célula obtiene los nutrientes y otras sustancias a partir del líquido que la rodea, y atraviesan la membrana celular por *difusión* y por *transporte activo.* Las partículas de gran tamaño entran en la célula por *endocitosis*, cuyas principales formas de realizarse son la *pinocitosis* y la *fagocitosis*.

- *La pinocitosis es el procedimiento de ingestión de pequeños glóbulos de líquido extracelular, formándose pequeñas vesículas en el citoplasma de la célula.* Este es el único método por el que las macromoléculas grandes, como las proteínas, pueden entrar en las células. Normalmente, estas moléculas se unen a receptores especiales de la superficie externa de la membrana, que están concentrados en pequeñas depresiones llamadas *depresiones revestidas*. En la cara interna de la membrana, bajo estas depresiones, hay un entramado de una proteína fibrilar llamada *clatrina* y un filamento contráctil de *actina* y *miosina*. Una vez que las moléculas de proteína se unen a los receptores, la membrana se invagina y las proteínas contráctiles rodean la depresión, haciendo que los bordes se cierren sobre la proteína adherida y formándose así una *vesícula pinocitótica.*
- *La fagocitosis es la ingestión de partículas grandes como bacterias, células y fragmentos de tejidos en degeneración.* Este procedimiento de ingestión ocurre, fundamentalmente, de la misma manera que la pinocitosis, si bien está relacionado con partículas grandes y no con moléculas. Sólo ciertas células tienen capacidad fagocítica y entre ellas se pueden destacar los *macrófagos* y algunos *glóbulos blancos*. La fagocitosis se inicia cuando las proteínas o los grandes polisacáridos de la superficie de la partícula entran en contacto con los receptores de la superficie del fagocito. En el caso de las bacterias, normalmente se unen a anticuerpos específicos y éstos, a su vez, se unen a los receptores del fagocito, arrastrando consigo a la bacteria. Esta intervención de los anticuerpos como intermediarios se llama *opsonización* y se tratará posteriormente en los Capítulos 33 y 34.

Las sustancias extrañas captadas por pinocitosis o por fagocitosis son digeridas en la célula por los lisosomas. Casi en el momento en que una vesícula pinocítica o fagocítica aparece en el interior de la célula, empiezan a unirse a ella lisosomas, que vierten sus enzimas digestivas en el interior de la vesícula. Así, se forma una *vesícula digestiva* en la que las enzimas empiezan a hidrolizar las proteínas, los hidratos de carbono, los lípidos y otras sustancias de la vesícula. Los productos de esta digestión son pequeñas moléculas de aminoácidos, glucosa, fosfatos, etc., que pueden difundir a través de la

membrana de la vesícula y pasar al citoplasma. Las sustancias no digeridas, llamadas *cuerpos residuales*, son excretadas a través de la membrana celular mediante el proceso de *exocitosis* que, básicamente, es el opuesto a la endocitosis.

Síntesis de las estructuras celulares

La síntesis de la mayor parte de las estructuras de la célula empieza en el RE. Muchos de los productos que se forman en el RE luego pasan al aparato de Golgi, donde siguen procesándose antes de liberarse al citoplasma. El *RE rugoso* se caracteriza por el gran número de ribosomas que tiene adheridos a su superficie externa, y este es el lugar donde se sintetizan las proteínas. En los ribosomas se sintetizan las proteínas y muchas de ellas atraviesan las paredes del RE y pasan al interior de las vesículas y túbulos endoplásmicos, que se denomina *matriz endoplásmica*.

Cuando las moléculas proteicas entran en el RE, las enzimas de la pared del RE producen unos cambios rápidos, incluida la unión con hidratos de carbono para formar *glucoproteínas.* Además, en ocasiones las proteínas se doblan, pliegan y acortan para formarse así moléculas más compactas.

En el RE también se sintetizan lípidos, especialmente fosfolípidos y colesterol, que se incorporan a la bicapa lipídica del RE. Unas pequeñas vesículas del RE, las *vesículas de transporte,* se van separando constantemente del RE liso. La mayoría de estas vesículas se dirigen rápidamente hacia el aparato de Golgi.

En el *aparato de Golgi* se procesan las sustancias formadas en el RE. A medida que se van formando sustancias en el RE, especialmente las proteínas, se transportan a través de los túbulos del retículo hacia el RE liso, que está cerca del aparato de Golgi. Las pequeñas vesículas de transporte, formadas por pequeñas envolturas del RE liso, se van soltando continuamente desde éste y se van dirigiendo hacia la capa más profunda del aparato de Golgi. Las vesículas de transporte se fusionan rápidamente con el aparato de Golgi y vacían su contenido en los espacios vesiculares del aparato de Golgi. Aquí, se añaden más hidratos de carbono a las secreciones del RE que, además, sufren una compactación. A medida que las secreciones recorren las capas más externas del aparato de Golgi continúa la compactación y el procesado; finalmente, desde el aparato de Golgi se desprenden vesículas pequeñas y grandes, en cuyo interior se encuentran las secreciones compactadas. Estas sustancias pueden ahora difundirse a través de la célula.

En las células muy especializadas en la secreción, las vesículas que se forman en el aparato de Golgi son, fundamentalmente, *vesículas secretoras*, que se difunden hacia la membrana celular, se fusionan con ella y finalmente vierten su contenido al exterior por medio del mecanismo conocido como *exocitosis.* No obstante, algunas vesículas formadas en

el aparato de Golgi, están destinadas a ser utilizadas intracelularmente. Por ejemplo, los lisosomas se forman en partes especializadas del aparato de Golgi.

Obtención de energía a partir de los nutrientes en las mitocondrias

Las principales sustancias a partir de las cuales las células obtienen la energía son el oxígeno y uno o más nutrientes —hidratos de carbono, grasas y proteínas— que reaccionan con el oxígeno. En el cuerpo humano casi todos los hidratos de carbono se convierten en *glucosa* en el aparato digestivo y el hígado antes de llegar a las células; de forma similar, las proteínas se convierten en *aminoácidos* y las grasas se transforman en *ácidos grasos*. En el interior de las células, estas sustancias reaccionan químicamente con el oxígeno, gracias a diversas enzimas que controlan la velocidad de las reacciones y dirigen la energía liberada en el sentido adecuado.

Casi todas las reacciones de oxidación se producen en las mitocondrias y la energía que se libera se usa fundamentalmente para producir ATP. El ATP es un nucleótido compuesto por *adenina,* una base nitrogenada, *ribosa*, una pentosa, y *tres radicales fosfato.* Los dos últimos radicales fosfato están unidos al resto de la molécula por *enlaces fosfato de alta energía,* cada uno de los cuales contiene aproximadamente 12 000 calorías de energía por mol de ATP en condiciones normales. Los enlaces fosfato de alta energía son bastante débiles, de manera que pueden romperse rápidamente cuando se necesita energía para que se produzcan otras reacciones celulares.

Cuando el ATP libera su energía, se separa un radical ácido fosfórico y se forma *adenosín difosfato (ADP).* La energía derivada de los nutrientes hace que el ADP y el ácido fosfórico vuelvan a unirse, formándose nuevo ATP, repitiéndose todo este proceso una y otra vez.

La mayor parte del ATP que se produce en las células se forma en las mitocondrias. Tras entrar en las células, la glucosa sufre una transformación enzimática en el citoplasma y se transforma en *ácido pirúvico*, un proceso llamado *glucólisis*. Menos del 5 % del ATP que se forma en la célula lo hace a través de la glucólisis.

El ácido pirúvico que deriva de los hidratos de carbono, los ácidos grasos que derivan de los lípidos y los aminoácidos que derivan de las proteínas; finalmente se transforman todos ellos en *acetil coenzima A* (acetil-CoA) en la matriz de la mitocondria. Este compuesto es atacado entonces por otra serie de enzimas, en una secuencia de reacciones químicas llamada *ciclo del ácido cítrico,* o *ciclo de Krebs.*

En el ciclo del ácido cítrico, la acetil-CoA se fragmenta en sus componentes, *iones hidrógeno* y *dióxido de carbono*. Los iones hidrógeno son muy reactivos y finalmente se combinan

con el oxígeno que ha difundido hacia el interior de las mitocondrias. En esta reacción se libera una gran cantidad de energía que utiliza para transformar grandes cantidades de ADP en ATP. Esto requiere la intervención de numerosas enzimas proteicas que se encuentran en las mitocondrias.

El primer paso de la formación del ATP es la eliminación de un electrón del átomo de hidrógeno, transformándose de este modo en ion hidrógeno. El último paso es el movimiento del ion hidrógeno a lo largo de una gran proteína globular llamada *ATP sintetasa,* que sobresale en la *membrana de las crestas* mitocondriales que hay en la matriz de las mitocondrias. La ATP sintetasa es una enzima que utiliza la energía y el movimiento de los iones hidrógeno para provocar la transformación del ADP en ATP, mientras los iones hidrógeno se van combinando con el oxígeno para formar agua. El nuevo ATP formado se transporta fuera de las mitocondrias hacia todos los rincones del citoplasma y del nucleoplasma, donde se utiliza para suministrar energía para las funciones de la célula.

Todo este proceso es lo que se conoce como *mecanismo quimiosmótico* de formación de ATP.

El ATP se emplea para muchas funciones celulares. El ATP impulsa tres tipos de funciones celulares: 1) el *transporte de membrana*, como ocurre en la bomba de sodio-potasio; 2) la *síntesis de compuestos químicos en toda la célula*, y 3) el *trabajo mecánico*, como el de la contracción de las fibras musculares o los movimientos ciliares o ameboides.

Locomoción y movimientos ciliares de las células

El tipo más importante de movimiento que ocurre en el cuerpo es el de las células musculares especializadas de los músculos esquelético, cardíaco y liso, que constituyen casi el 50 % de toda la masa corporal. En otras células se producen otros dos tipos de movimientos: el *movimiento ameboide* y el *movimiento ciliar*.

La locomoción ameboide es el movimiento de una célula completa respecto a su entorno. Un ejemplo de locomoción ameboide es el de los leucocitos a través de los tejidos. La locomoción ameboide normalmente empieza con la emisión de un pseudópodo desde un extremo de la célula. Esto se produce como consecuencia de una exocitosis continua en la que se forma una nueva membrana celular en el extremo distal del pseudópodo y una endocitosis continua en las zonas media y posterior de la célula.

Otros dos fenómenos también son fundamentales para que se produzca el desplazamiento de la célula. El primero de ellos es la fijación del pseudópodo a los tejidos que lo rodean de manera que una vez fijado, el resto de la célula sea llevado hacia el punto de anclaje. Esta fijación se realiza por medio de unas proteínas receptoras que revisten la cara interna de las vesículas de exocitosis.

La segunda necesidad para el desplazamiento es la presencia de la energía necesaria para tirar del cuerpo celular en la dirección del pseudópodo. En el citoplasma de todas las células hay moléculas de la proteína *actina*. Cuando estas moléculas polimerizan para formar un entramado filamentoso, éste se contraerá cuando entre en contacto con otra proteína, que sea capaz de unirse a la actina, como la *miosina.* Todo el proceso recibe energía del ATP. Este proceso tiene lugar en el pseudópodo de una célula en movimiento, en la que dicho entramado de filamentos de actina se forma en el interior del pseudópodo a medida que éste va creciendo.

El factor más importante que normalmente hace que se inicie el movimiento ameboide es un proceso denominado *quimiotaxis.* Este proceso se debe a la aparición de ciertos compuestos químicos en los tejidos, llamados *sustancias quimiotácticas*.

El movimiento ciliar es el movimiento, similar al de un látigo, de los cilios de la superficie de las células. El movimiento ciliar se produce únicamente en dos puntos del cuerpo: en las superficies internas de las *vías respiratorias* y en las superficies internas de los *conductos uterinos* (trompas de Falopio del aparato reproductor). En la cavidad nasal y en las vías respiratorias inferiores, el movimiento de los cilios hace que la capa de mucosidad se desplace a un ritmo de aproximadamente 1 cm/min hacia la faringe; así, estas cintas de mucosidad y de partículas atrapadas en el moco se eliminan de manera constante. En las trompas de Falopio, los cilios hacen que se produzca un lento movimiento de líquido desde el ostium del conducto uterino hacia la cavidad uterina; fundamentalmente, este movimiento de líquido es el que transporta el óvulo desde el ovario hasta el útero.

No se comprende completamente el mecanismo del movimiento ciliar, pero hay al menos dos factores que son necesarios: 1) la presencia de ATP, y 2) las condiciones iónicas adecuadas, entre las que se pueden destacar unas concentraciones adecuadas de magnesio y calcio.

3

Control genético de la síntesis proteica, de la función celular y de la reproducción celular

Los genes controlan la síntesis de proteínas. Los genes son los que controlan la síntesis de proteínas en la célula y en este sentido controlan la función celular. Las proteínas realizan papeles fundamentales en casi todas las funciones celulares ya que actúan como enzimas que catalizan las reacciones que se producen dentro de la célula y además son los principales componentes de las estructuras físicas de la célula.

Cada gen es una molécula helicoidal de doble cadena de *ácido desoxirribonucleico (ADN)* que controla la formación de *ácido ribonucleico (ARN)*. El ARN, a su vez, se difunde por toda la célula y controla la formación de proteínas específicas. Ya que en cada célula hay unos 100 000 genes diferentes, se puede formar un gran número de proteínas celulares diferentes.

Los nucleótidos están dispuestos de manera que constituyen las dos cadenas del ADN, que están débilmente unidas una a la otra. Los genes se disponen uno tras otro a lo largo de la doble hélice de ADN, que está formada por tres bloques de construcción básicos: 1) *ácido fosfórico*; 2) *desoxirribosa,* un azúcar, y 3) cuatro *bases nitrogenadas* (dos púricas, adenina y guanina, y dos pirimidínicas, timina y citosina).

La primera etapa de la formación de ADN es la combinación de una molécula de ácido fosfórico, con otra de desoxirribosa y con una de las cuatro bases, formándose así un *nucleótido.* Por tanto, se pueden formar cuatro nucleótidos diferentes, uno por cada base. Una gran cantidad de nucleótidos unidos secuencialmente forman la doble hélice de ADN, en la que las dos cadenas están débilmente unidas una a otra.

El «esqueleto» de cada cadena de ADN está formado por moléculas de ácido fosfórico y de desoxirribosa, dispuesta de manera alternada. Las bases púricas y pirimidínicas están unidas a las moléculas de desoxirribosa, y se forman enlaces débiles entre las bases púricas y pirimidínicas enfrentadas en las dos cadenas del ADN. *La adenina de una de las cadenas siempre se une con la timina de la otra, mientras que la guanina siempre lo hace con la citosina.*

El código genético está formado por tripletes de bases. Cada grupo de tres bases consecutivas en una de las cadenas de ADN forma lo que se llama una *palabra del código,* y estas «palabras» controlan la secuencia de aminoácidos de la proteína que se formará en el citoplasma. Una palabra del código, por ejemplo, puede ser la formada por la secuencia adenina, timina y guanina (ATG), y la siguiente puede ser citosina, guanina y timina (CGT). Estas dos palabras del código tienen un significado totalmente diferente debido a que sus bases son distintas. La secuencia de palabras del código de cada cadena de ADN es lo que se conoce como *código genético.*

EL CÓDIGO DEL ADN SE TRANSFIERE A UN CÓDIGO DE ARN: PROCESO DE LA TRANSCRIPCIÓN (p. 31)

Debido a que el ADN se encuentra en el núcleo y la mayoría de las funciones de la célula tienen lugar fuera de él, en el citoplasma, tiene que existir un procedimiento por el que los genes del núcleo controlen las reacciones químicas que ocurren en el citoplasma. Esto se realiza por medio del ARN, cuya formación está controlada por el ADN. En este proceso, llamado *transcripción*, el código contenido en el ADN se transfiere al ARN. El ARN difunde a través de los poros de la membrana nuclear, desde el núcleo hacia el citoplasma, donde controla la síntesis de proteínas.

El ARN se sintetiza en el núcleo a partir de un molde de ADN. Durante la síntesis de ARN, las dos cadenas de la molécula de ADN se separan y cada una de ellas se utiliza como molde para la síntesis de ARN. El código de tripletes del ADN hace que se formen los *tripletes complementarios* (llamados *codones*) en el ARN, y son estos codones los que controlan la secuencia de aminoácidos de la proteína que luego se sintetiza en el citoplasma. Cada cadena de ADN de cada cromosoma lleva el código para un promedio de aproximadamente 4000 genes.

Los bloques de construcción básicos del ARN son casi los mismos que los del ADN, salvo que el azúcar *ribosa* sustituye a la desoxirribosa y la base pirimidínica *uracilo* a la timina. Los bloques de construcción básicos del ARN se combinan para formar cuatro nucleótidos diferentes, igual que se ha descrito para el ADN. Estos nucleótidos contienen las bases *adenina, guanina, citosina* y *uracilo.*

La etapa siguiente de la síntesis de ARN es la *activación de los nucleótidos*. Esto ocurre añadiéndose dos radicales fosfato a cada nucleótido, formándose así trifosfatos. Estos últimos dos radicales fosfato se combinan con el nucleótido mediante *enlaces fosfato de alta energía,* que proceden del ATP producido por la célula. Este proceso de activación hace que quede disponible una gran cantidad de energía, que puede utilizarse para que se produzcan las reacciones químicas necesarias para

que se una cada nuevo nucleótido al extremo de la cadena de ARN.

La cadena de ADN se utiliza como molde para que se forme la molécula de ARN a partir de los nucleótidos activados. La formación de la molécula de ARN se produce gracias a la actividad de la enzima ARN *polimerasa*, de la siguiente forma:

1. En la cadena de ADN, inmediatamente por delante del gen que se va a transcribir hay una secuencia de nucleótidos llamada *promotor.* Una ARN polimerasa reconoce este promotor y se une a él.
2. La polimerasa hace que se desenrollen dos vueltas de la hélice de ADN y que se separen los fragmentos desenrollados.
3. La ARN polimerasa se mueve a lo largo de la cadena de ADN y comienza la formación de las moléculas de ARN mediante la unión de los nucleótidos de ARN complementarios a la cadena de ADN.
4. Los sucesivos nucleótidos del ARN se van uniendo unos a otros para formar la cadena de ARN.
5. Cuando la ARN polimerasa llega al final del gen de ADN, encuentra una secuencia en la molécula de ADN llamada *secuencia de terminación de la cadena*; esto hace que la polimerasa se separe de la cadena de ADN. A continuación, la molécula de ARN queda libre en el nucleoplasma.

El código presente en la cadena de ADN se transmite a la molécula de ARN de acuerdo con la complementariedad de bases siguiente:

Base del ADN		*Base del ARN*
Guanina	....	Citosina
Citosina	....	Guanina
Adenina	....	Uracilo
Timina	....	Adenina

Hay tres tipos diferentes de ARN. Cada tipo de ARN realiza un papel diferente en la formación de proteínas: 1) el *ARN mensajero (ARNm)* que transporta el código genético al citoplasma para controlar allí la formación de las proteínas; 2) el *ARN ribosómico* que junto a ciertas proteínas forma los ribosomas, las estructuras en las que realmente se sintetizan las proteínas, y 3) el *ARN de transferencia (ARNt)* que transporta los aminoácidos activados hasta los ribosomas para que sean utilizados en la síntesis de proteínas.

Hay 20 tipos diferentes de ARNt, cada uno de los cuales se combina con cada uno de los 20 aminoácidos y transportan ese aminoácido hasta los ribosomas, donde se unirá a otros para formar la molécula de proteína. El código del ARNt que le permite el reconocimiento de un codón concreto es un triplete de bases de nucleótidos llamado *anticodón.* Durante la forma-

ción de la molécula de proteína, las tres bases del anticodón se unen débilmente, mediante puentes de hidrógeno, con las bases del codón del ARNm. Así, los diferentes aminoácidos se van alineando a lo largo de la cadena de ARNm, estableciéndose así la secuencia adecuada de aminoácidos de la molécula de proteína.

LA TRADUCCIÓN ES LA SÍNTESIS DE POLIPÉPTIDOS EN LOS RIBOSOMAS A PARTIR DEL CÓDIGO GENÉTICO CONTENIDO EN EL ARNm

Para que se produzca la síntesis de una proteína, uno de los extremos de la cadena de ARNm entra en el ribosoma y, a continuación, toda la cadena atraviesa el ribosoma en aproximadamente un minuto. A medida que esto ocurre, el ribosoma lee el código genético y hace que los aminoácidos se vayan uniendo unos a otros, en la secuencia apropiada, mediante enlaces químicos llamados *enlaces peptídicos.* Realmente el ARNm no reconoce los diferentes aminoácidos sino los distintos tipos de ARNt. Cada tipo de molécula de ARNt transporta sólo un aminoácido determinado, que se irá incorporando a la proteína en formación.

Así, a medida que la cadena de ARNm pasa por el ribosoma, cada uno de sus codones atrae a un ARNt determinado que, a su vez, lleva un aminoácido concreto. Este aminoácido se une entonces con el aminoácido anterior mediante un enlace peptídico y esto se va repitiendo hasta que se forma toda la molécula de la proteína. En este momento aparece un *codón de terminación de la cadena* que indica el final del proceso y la proteína se libera en el citoplasma o atraviesa la membrana del retículo endoplásmico para pasar al interior de éste.

CONTROL DE LA FUNCIÓN GENÉTICA Y DE LA ACTIVIDAD BIOQUÍMICA DE LAS CÉLULAS (p. 36)

Los genes controlan la función de cada célula determinando la proporción relativa de los distintos tipos de enzimas y proteínas estructurales que se forman.

Los *operones* de la cadena de ADN controlan la síntesis bioquímica y se activan por el *promotor*. La formación de las enzimas que necesita un proceso de síntesis específico normalmente está controlado por una secuencia de genes que está localizada en la misma cadena de ADN cromosómico. Esta zona de la cadena de ADN se denomina *operón,* y los genes del operón responsables de la formación de las enzimas correspondientes son los llamados *genes estructurales.* Otra zona de

la cadena de ADN se conoce como *promotor* y es una serie de nucleótidos con una afinidad específica respecto a la *ARN polimerasa*. La polimerasa debe unirse a este promotor antes de empezar a recorrer la cadena de ADN para que se sintetice ARN. Por tanto, el promotor es esencial para que se produzca la activación del operón.

El operón está controlado por un *operador represor*. En mitad de la región promotora hay una banda adicional de nucleótidos llamada un *operador represor*. Una *proteína represora* puede unirse al operador represor y evitar la unión de la ARN polimerasa al promotor, bloqueando de esta forma la transcripción de los genes del operón. Estas proteínas represoras pueden estimularse o inhibirse por diversas sustancias no proteicas de la célula, como ciertos metabolitos celulares, lo que permite un control de la síntesis de proteínas por retroalimentación.

El operón también está controlado por un *operador activador*. Junto a la zona del promotor hay otro operador llamado *operador activador*. Cuando una proteína reguladora, llamada *proteína activadora*, se une al operador, ayuda a atraer a la ARN polimerasa hacia el promotor y de este modo se activa el operón. El operón puede tanto activarse como inhibirse por medio del operador activador, de manera que el control es totalmente opuesto al realizado por el operador represor.

El operón está controlado por una retroalimentación negativa por el producto celular. Cuando la célula produce una cantidad crítica de la sustancia se produce una retroalimentación negativa que causa la inhibición del operón responsable de síntesis. Esta inhibición puede deberse a una proteína represora reguladora que se une al operador represor o a una proteína activadora reguladora que rompe su enlace con el operón activador. En ambos casos el operón resulta inhibido.

Otros mecanismos para el control de la transcripción por el operón son los siguientes:

1. Un operón puede estar controlado por un *gen regulador* localizado en cualquier lugar en el complejo genético del núcleo.
2. En algunos casos, la misma proteína reguladora actúa como activadora para un operón y como represora para otro, lo que permite que varios operones estén controlados simultáneamente por la misma proteína reguladora.
3. El ADN del núcleo está empaquetado en forma de unidades estructurales específicas, los *cromosomas*. En cada cromosoma, el ADN está enrollado alrededor de unas pequeñas proteínas llamadas *histonas,* que se mantienen en un estado muy compacto junto con otras proteínas. Mientras el ADN se mantiene en este estado compactado, no puede actuar para formar ARN. No obstante, hay multitud de mecanismos que hacen que se pierda esta compactación en áreas concretas de los cromosomas, permitiéndose así la transcripción del ARN.

■ EL CÓDIGO GENÉTICO DEL ADN TAMBIÉN CONTROLA LA REPRODUCCIÓN CELULAR (p. 39)

Los genes y sus mecanismos de regulación no sólo determinan las características del crecimiento de las células, sino también cuando y si las células deben dividirse para formar otras nuevas. En este sentido, el sistema genético controla cada etapa del desarrollo humano, desde el estado de una única célula, el óvulo fecundado, hasta el de un cuerpo totalmente funcional.

La mayoría de las células del cuerpo, con las excepciones de los glóbulos rojos maduros, las células musculares estriadas y las neuronas, son capaces de reproducirse para dar otras células de su mismo tipo. Normalmente, cuando hay suficientes nutrientes disponibles, cada célula crece más y más hasta que, automáticamente, se divide mediante el proceso de la *mitosis* para formar dos células nuevas. Las diferentes células del cuerpo tienen unos ciclos vitales que varían entre unos tan cortos como 10 horas, como ocurre en las células muy estimuladas de la médula ósea, hasta otros que duran toda la vida del ser humano, como los de las células nerviosas.

La reproducción celular empieza por la replicación del ADN. La mitosis sólo se puede producir cuando todo el ADN de los cromosomas se ha replicado. El ADN sólo se duplica una vez, de manera que el resultado neto son dos réplicas exactas de todo el ADN de la célula. Estas replicas darán origen al ADN de las dos células hijas que se formarán en la mitosis. La replicación del ADN se produce de una forma similar a la forma en que se produce en ARN durante la transcripción a partir del ADN, salvo por unas pocas, pero importantes, diferencias:

1. Se replican las dos cadenas de ADN y no una de ellas.
2. Las dos cadenas de la hélice de ADN se replican desde un extremo hasta el otro y no sólo pequeñas porciones de ellas, como ocurre en la transcripción del ARN por los genes.
3. Las principales enzimas que intervienen en la replicación del ADN son un complejo de varias enzimas que en conjunto se denominan *ADN polimerasa*, que es comparable a la ARN polimerasa.
4. Cada cadena de ADN recién formada permanece unida, mediante puentes de hidrógeno débiles, a la cadena de ADN original que actúa como molde. Por tanto, se forman dos cadenas nuevas de ADN, que son duplicados de las originales y que se mantienen enrolladas unas a otras.
5. Las dos nuevas hélices se desarrollan por la acción de enzimas que periódicamente cortan cada hélice, en toda su longitud, girando cada segmento lo suficiente como para provocar su separación y luego reconstruyen la hélice.

Las cadenas de ADN son «reparadas» y «corregidas». Entre el momento de la replicación del ADN y el inicio de la

mitosis, hay un período de «corrección» y «reparación» de las cadenas de ADN. Siempre que algunos nucleótidos del ADN incorrectos se hayan emparejado con los nucleótidos de la cadena molde original, unas enzimas especiales eliminan los fragmentos defectuosos y los sustituyen por los nucleótidos complementarios correctos. Debido a esta corrección y reparación, raramente se producen errores en el proceso de la transcripción. No obstante, cuando ocurre un error, se produce lo que se conoce como una *mutación.*

Se replican los cromosomas completos. Cada doble hélice de ADN del núcleo está empaquetada como un único cromosoma. Las células humanas poseen 46 cromosomas, dispuestos como 23 parejas. En cada cromosoma, además de ADN, hay una gran cantidad de proteínas, principalmente *histonas,* alrededor de las cuales se enrollan pequeños segmentos de cada hélice de ADN. Durante la mitosis, las sucesivas vueltas se aprietan unas contra otras, lo que hace que toda la molécula de ADN se empaquete y adopte una disposición enrollada y plegada. La replicación de los cromosomas en su totalidad se produce inmediatamente después de que se produzca la replicación de las hélices del ADN. Los dos cromosomas recién formados se mantienen temporalmente unidos entre sí por un punto llamado *centrómero,* que está localizado cerca de su centro. Estos cromosomas duplicados, pero aún unidos, se denominan *cromátidas.*

La *mitosis* es el proceso por el que la célula se divide en dos nuevas células hijas. Dos pares de *centríolos,* que son unas pequeñas estructuras situadas cerca de uno de los polos del núcleo, comienzan a separarse uno del otro. Este movimiento se debe a la polimerización sucesiva de microtúbulos proteicos que van creciendo entre los pares de centríolos, separándolos. A medida que los microtúbulos van creciendo, empujan un par de centríolos hacia un polo de la célula y el otro hacia el polo opuesto. Al mismo tiempo, otros microtúbulos crecen radialmente desde cada par de centríolos formando, en cada polo de la célula, una estructura con aspecto de estrella llamada *áster*. El complejo de microtúbulos que se extienden entre los dos pares de centríolos se denomina *huso,* y el conjunto de todos los microtúbulos junto con los dos pares de centríolos forman el llamado *aparato mitótico.* La mitosis se produce mediante una serie de fases:

- La *profase* es el comienzo de la mitosis. Mientras se está formando el huso, los cromosomas del núcleo se condensan en cromosomas bien definidos.
- La *prometafase* es la etapa en la que van creciendo los microtúbulos del áster y se fragmenta la envoltura nuclear. Al mismo tiempo, los microtúbulos que salen del áster empiezan a unirse a las cromátidas por el centrómero, a cuyo nivel el par de cromátidas aún se mantienen unidas.
- La *metafase* es la fase en la que los dos áster del aparato mitótico se van separando progresivamente mientras el huso

mitótico se va alargando. Simultáneamente, las cromátidas son arrastradas por los microtúbulos unidos a ellas hacia el centro de la célula, donde quedan alineadas formando la *placa ecuatorial* del huso mitótico.
- La *anafase* es la etapa en la que las dos cromátidas de cada cromosoma se separan por el centrómero. Así, los 46 pares de cromosomas se dividen formándose dos grupos de 46 cromosomas hijos.
- En la *telofase* los dos grupos de cromosomas hijos se separan totalmente. Entonces se disuelve el aparato mitótico y aparece una nueva envoltura nuclear alrededor de cada grupo de cromosomas.

La diferenciación celular permite que las distintas células del cuerpo realicen funciones diferentes. A medida que el ser humano va desarrollándose a partir del óvulo fecundado, éste se divide repetidamente hasta dar lugar a la formación de billones de células. No obstante, y de forma gradual, las nuevas células se van diferenciando unas de otras y van manifestando distintas características genéticas. Este proceso de diferenciación se produce como resultado de la desactivación de ciertos genes y la activación de otros durante los sucesivos estados de la división celular. Este proceso de diferenciación permite que las distintas células del cuerpo realicen funciones diferentes.

UNIDAD

II

Fisiología de la membrana, del nervio y del músculo

4. Transporte de sustancias a través de la membrana celular
5. Potenciales de membrana y potenciales de acción
6. Contracción del músculo esquelético
7. Excitación del músculo esquelético
8. Contracción y excitación del músculo liso

4

Transporte de sustancias a través de la membrana celular

Las diferencias entre la composición de los líquidos intracelular y extracelular se deben a los mecanismos de transporte que se dan en las membranas celulares. Entre estas diferencias se pueden citar las siguientes:

- El líquido extracelular tiene una concentración alta de sodio y una concentración baja de potasio. En el líquido intracelular ocurre justamente lo contrario.
- En comparación con el líquido intracelular, en el extracelular hay una alta concentración de cloruro.
- Las concentraciones de fosfatos y de proteínas en el líquido intracelular son mayores que las del líquido extracelular.

La membrana celular está constituida por una bicapa lipídica con moléculas de proteínas «flotando». La bicapa lipídica constituye una barrera que impide el movimiento de la mayoría de las sustancias hidrosolubles. Sin embargo, las sustancias liposolubles pueden atravesar directamente esta bicapa lipídica. Las moléculas proteicas de la bicapa lipídica constituyen una vía alternativa de transporte:

- Unos *canales proteicos* forman vías acuosas para las moléculas de manera que éstas pueden moverse a través de la membrana.
- Unas *proteínas transportadoras* se unen con moléculas específicas y entonces sufren cambios de conformación que mueven las moléculas a través de la membrana.

El transporte a través de la membrana se produce por difusión o por transporte activo.

- La *difusión* permite el movimiento aleatorio de moléculas tanto por espacios intermoleculares de la membrana o en combinación con una proteína transportadora. La energía que hace que se produzca la difusión es la energía del movimiento cinético normal de la materia.
- El *transporte activo* permite el movimiento de sustancias a través de la membrana en combinación con una proteína de transporte, pero también en contra de un gradiente electroquímico. Este proceso necesita una fuente de energía adicional, además de la energía cinética.

■
DIFUSIÓN (p. 48)

La difusión es el movimiento continuo de moléculas en los líquidos o los gases. La difusión a través de la membrana celular se divide en los siguientes dos subtipos:

- La *difusión simple* significa que las moléculas atraviesan una membrana sin unirse a proteínas transportadoras. La difusión simple puede producirse de dos maneras: 1) a través de los intersticios de la bicapa lipídica, y 2) a través de los canales acuosos de las proteínas transportadoras.
- La *difusión facilitada* requiere una proteína transportadora. Esta proteína transportadora ayuda a que las moléculas atraviesen la membrana, probablemente uniéndose químicamente a ellas y atravesando la membrana en este estado.

La velocidad de difusión de una sustancia a través de la membrana celular es directamente proporcional a su liposolubilidad. Las lipisolubilidades del oxígeno, el nitrógeno, el dióxido de carbono y los alcoholes son tan elevadas que pueden disolverse directamente en la bicapa lipídica y difundir a través de la membrana celular.

El agua y otras moléculas insolubles en los lípidos difunden a través de los canales proteicos de la membrana celular. El agua atraviesa fácilmente la membrana celular pasando a través de los canales proteicos. Otras moléculas insolubles en los lípidos también pueden pasar por estos poros o canales proteicos de la misma manera que lo hacen las moléculas de agua, siempre que sean lo suficientemente pequeñas.

Los canales proteicos tienen una permeabilidad selectiva para transportar una o más moléculas concretas. Esta permeabilidad se debe a las características propias del canal, como por ejemplo su diámetro, su forma y la naturaleza de las cargas eléctricas a lo largo de sus superficies internas.

La apertura o el cierre de las puertas de los canales proteicos proporcionan un sistema de control de su permeabilidad. Se piensa que estas «puertas» en realidad son prolongaciones de las moléculas proteicas de transporte que pueden abrir o cerrar el canal como consecuencia de cambios de conformación de la propia molécula proteica. La apertura y el cierre de las puertas se controla de dos maneras principales:

- *Puertas de voltaje.* En este caso, la conformación molecular de la puerta responde al potencial eléctrico a través de la membrana celular. Por ejemplo, una fuerte carga negativa en el interior de la membrana celular hace que las puertas para el sodio se mantengan fuertemente cerradas. Cuando el interior de la membrana pierde su carga negativa, las puertas se abren bruscamente, permitiendo que el sodio pase al interior a través de los poros para este elemento. La apertura de las puertas para el sodio es la causa principal de los potenciales de acción en los nervios.

- *Puertas químicas*. Algunas puertas de los canales proteicos se abren al unirse otra molécula a la proteína; esto provoca un cambio de la conformación de la molécula proteica que lleva a la apertura o al cierre de la puerta. Estas se denominan puertas químicas. Uno de los principales ejemplos de puerta química es el efecto de la acetilcolina sobre los llamados «canales de la acetilcolina».

La difusión facilitada también se denomina difusión mediada por transportadores. Una sustancia transportada de esta forma normalmente no puede pasar a través de la membrana sin la participación de una proteína transportadora específica.

- La difusión facilitada implica los dos pasos siguientes: 1) la molécula a transportar penetra en un canal con el fondo ciego y se une a un receptor específico, y 2) se produce un cambio de conformación en la proteína transportadora, de manera que ahora el canal se abre hacia el lado opuesto de la membrana.
- La difusión facilitada se diferencia de la difusión simple por la siguiente característica importante. La velocidad de la difusión simple aumenta proporcionalmente con la concentración de la sustancia que difunde. En la difusión facilitada, la velocidad de transporte alcanza un máximo que no puede superarse aunque aumente la concentración de la sustancia que difunde. Esta velocidad máxima depende de la tasa a que la molécula de la proteína transportadora puede sufrir el cambio conformacional.
- Entre las sustancias más importantes que atraviesan la membrana celular mediante difusión facilitada se encuentran la glucosa y la mayoría de los aminoácidos.

Factores que afectan la tasa neta de difusión (p. 52)

Las sustancias pueden difundir en ambas direcciones a través de la membrana celular. Por consiguiente, lo que normalmente es importante es la tasa neta de difusión de una sustancia en la dirección adecuada. Esta tasa neta depende de los siguientes factores:

- *Permeabilidad.* La permeabilidad de una membrana para una sustancia dada se expresa como la tasa neta de difusión de dicha sustancia por unidad de superficie de la membrana por cada unidad de diferencia de concentración entre los dos lados de la misma (cuando no hay diferencias eléctricas o de presión).
- *Diferencia de concentración.* La tasa neta de difusión a través de una membrana celular es proporcional a la diferencia de concentración de la sustancia que difunde a ambos lados de la membrana.

- *Potencial eléctrico.* Si se aplica un potencial eléctrico a la membrana, los iones se moverán a través de la membrana debido a sus cargas eléctricas. Cuando una gran cantidad de iones se ha movido a través de la membrana, se puede producir una diferencia de concentraciones para esos iones en dirección contraria a la diferencia de potencial eléctrico. Cuando la diferencia de concentración alcanza un nivel suficientemente elevado, los dos efectos se equilibran entre sí. La diferencia de potencial eléctrico que puede equilibrarse con una diferencia de concentración dada puede calcularse mediante la ecuación de Nernst.

Ósmosis a través de membranas selectivamente permeables: «Difusión neta» de agua (p. 53)

Ósmosis es el proceso de movimiento neto de agua debido a una diferencia de concentración del agua. El agua es la sustancia que más difunde a través de la membrana celular. No obstante, la cantidad que difunde en cada dirección, en condiciones normales, está tan equilibrada que incluso puede llegar a producirse un movimiento insignificante de la misma. Por ello, el volumen de las células se mantiene constante. Sin embargo, puede aparecer una diferencia de concentración para el agua a través de la membrana. Cuando esto ocurre, se produce un movimiento neto de agua a través de la membrana de la célula, lo que hace que la célula se hinche o se contraiga, dependiendo de la dirección del movimiento neto. La diferencia de presión necesaria para que cese la ósmosis es la *presión osmótica.*

La presión osmótica ejercida por las partículas de una solución está determinada por el número de partículas por unidad de volumen de líquido y no por la masa de las partículas. Por regla general, la energía cinética de cada molécula o ion que choca contra una membrana es aproximadamente la misma, independientemente del tamaño de la molécula. Por consiguiente, el factor que determina la presión osmótica de una solución es la concentración de ésta, en cuanto al número de partículas y no de la masa del soluto.

El osmol expresa la concentración en función del número de partículas. Un *osmol* es 1 del peso molecular gramo de un soluto sin disociar. Así, 180 g de glucosa, que son 1 peso molecular gramo de la glucosa, son 1 osmol de glucosa ya que la glucosa no se disocia. Una solución que tenga 1 osmol de soluto disuelto por kilogramo de agua se dice que tiene una osmolalidad de 1 osmol por kilogramo, y una solución que tenga 1/1000 osmoles disueltos por kilogramo tiene una osmolalidad de 1 miliosmol por kilogramo. La osmolalidad normal de los líquidos extracelular e intracelular es, aproximadamente, de 300 miliosmoles por kilogramo, y la presión osmótica de estos líquidos es, aproximadamente, de 5500 mm Hg.

■ TRANSPORTE ACTIVO (p. 55)

El transporte activo puede mover una sustancia en contra de un gradiente electroquímico. Un gradiente electroquímico es la suma de todas las fuerzas de difusión que actúan en la membrana: las fuerzas causadas por la diferencia de concentraciones, la diferencia eléctrica y la diferencia de presión. Esto es, las sustancias no pueden difundir «cuesta arriba». Cuando una membrana celular mueve moléculas o iones contra un gradiente de concentración (o contra un gradiente eléctrico o de presión), el proceso se denomina transporte activo.

Hay dos tipos de transporte activo según la fuente de energía que se utiliza para producirlo. En ambos casos, el transporte depende de proteínas transportadoras que atraviesan la membrana, lo que también ocurre en la difusión facilitada.

- *Transporte activo primario.* La energía deriva directamente de la ruptura del adenosín trifosfato (ATP) o de algún otro compuesto con fosfatos de alta energía.
- *Transporte activo secundario.* La energía deriva secundariamente de la que se ha almacenado en forma de diferencia de concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana, creada, originalmente, por el transporte activo primario.

Transporte activo primario (p. 56)

La bomba de sodio-potasio (Na^+-K^+) transporta iones de sodio hacia fuera de la célula e iones potasio hacia el interior de ésta. Esta bomba está presente en todas las células del cuerpo y es la responsable de mantener las diferencias de concentración de sodio y de potasio a ambos lados de la membrana celular, así como de establecer un potencial eléctrico negativo en el interior de las células. La bomba funciona de la siguiente manera: Tres iones sodio se unen a una proteína transportadora en el lado interno de la célula y dos iones potasio se unen a la proteína transportadora en el lado externo de la célula. La proteína transportadora presenta actividad ATPasa y la unión de los iones hace que la función ATPasa de la proteína se active. Esto hace que se rompa una molécula de ATP, formándose adenosín difosfato (ADP) y liberándose la energía de uno de los enlaces fosfato de alta energía. Se piensa que esta energía produce entonces un cambio de conformación de la molécula de proteína transportadora, expulsándose los iones sodio hacia el exterior y los potasio hacia el interior de la célula.

La bomba de Na^+-K^+ controla el volumen de la célula. La bomba de Na^+-K^+ transporta tres moléculas de sodio al exterior de la célula por cada dos moléculas de potasio bombeadas hacia el interior. Esta pérdida continua de iones genera una ten-

dencia osmótica que hace que el agua se mueva hacia el exterior de la célula. Además, cuando una célula empieza a hincharse, se activa automáticamente la bomba de Na^+-K^+, expulsándose todavía más iones y, por tanto, más agua con ellos. Por lo tanto, la bomba de Na^+-K^+ realiza una función de vigilancia continua en el mantenimiento del volumen celular normal.

El transporte activo se satura de la misma forma que la difusión facilitada. Cuando la concentración de la sustancia que se va a transportar es pequeña, la tasa de transporte aumenta proporcionalmente al incremento de su concentración. A concentraciones altas, la tasa de transporte está limitada por las velocidades a que se pueden producir las reacciones químicas de unión y de liberación, y los cambios de conformación del transportador.

El cotransporte y el contratransporte son dos formas de transporte activo secundario. Cuando los iones sodio se transportan fuera de la célula mediante transporte activo primario se puede generar un gran gradiente de concentración para el sodio. Este gradiente representa una energía almacenada ya que el exceso de sodio en el exterior de la membrana celular siempre está intentando difundir hacia el interior.

- *Cotransporte*. La energía de la difusión del sodio puede empujar a otras sustancias a moverse junto al sodio (en la misma dirección) atravesando la membrana celular utilizando una proteína transportadora especial.
- *Contratransporte.* El ion sodio y la sustancia que va a sufrir el contratransporte se mueven en direcciones opuestas a través de la membrana celular, con el sodio moviéndose siempre hacia el interior de la célula. En este caso, de nuevo es necesaria una proteína transportadora.

La glucosa y los aminoácidos pueden transportarse al interior de la mayoría de las células mediante un cotransporte con el sodio. La proteína transportadora posee dos puntos de unión en su lado externo: uno para el sodio y otro para la glucosa o los aminoácidos. Una vez más, la concentración de iones sodio es muy alta fuera de la célula y muy baja en su interior, lo que proporciona la energía necesaria para el transporte. Una propiedad especial de la proteína transportadora es que cambia de conformación permitiendo el movimiento de sodio hacia el interior, pero esto no ocurre hasta que una molécula de glucosa o un aminoácido también se han unido a ella.

Los iones calcio e hidrógeno pueden transportarse hacia el exterior de la célula mediante un contratransporte con el sodio.

- El *contratransporte de calcio* se produce en la membrana de la mayoría de las células, con los iones sodio moviéndose hacia el interior y los iones calcio hacia el exterior, y con ambos unidos a la misma proteína transportadora, y mediante un contratransporte.

- El *contratransporte de hidrógeno* se produce especialmente en los túbulos proximales renales, donde los iones sodio se mueven desde la luz de los túbulos hacia el interior de las células tubulares y los iones hidrógeno sufren un contratransporte hacia la luz.

5

Potenciales de membrana y potenciales de acción

A través de las membranas de casi todas las células del cuerpo hay potenciales eléctricos. Además, las células nerviosas y las musculares son «excitables», es decir, son capaces de transmitir impulsos electroquímicos autogenerados en sus membranas. En este apartado se tratan los potenciales de membrana que se generan tanto durante el estado de reposo, como durante los potenciales de acción en las células nerviosas y en las células musculares.

■ BASES FÍSICAS DE LOS POTENCIALES DE MEMBRANA (p. 61)

Una diferencia de concentración de iones a lo largo de una membrana de permeabilidad selectiva puede producir un potencial de membrana.

- *Potencial de difusión del potasio.* Supongamos que una membrana celular es permeable para los iones potasio pero no para ningún otro ion. Los iones potasio tienden a difundir hacia fuera debido a la elevada concentración de potasio que hay en el interior de la célula. Ya que los iones potasio están cargados positivamente, la pérdida de iones potasio desde la célula crea un potencial negativo en su interior. En unos pocos milisegundos, el cambio de potencial se hace lo suficientemente grande para bloquear la difusión de más potasio, a pesar del gran gradiente de concentraciones para este ion. En las fibras nerviosas normales de los grandes mamíferos, la diferencia de potencial que se necesita es de aproximadamente −94 milivoltios.
- *Potencial de difusión del sodio.* Supongamos ahora que la membrana celular es permeable para los iones sodio pero no para ningún otro ion. Los iones sodio tienden a difundir hacia el interior de la célula debido a la alta concentración de sodio que hay fuera de la célula. La difusión de los iones sodio hacia el interior de la célula crea un potencial positivo en el interior de ésta. De nuevo, el potencial de membrana llega en milisegundos a un nivel lo suficientemente alto para bloquear la entrada de más iones sodio en la célula; no obstante, en esta ocasión, en las fibras nerviosas de los mamíferos grandes, el potencial es de alrededor de +61 milivoltios.

La ecuación de Nernst describe la relación entre el potencial de difusión y la diferencia de concentraciones. El potencial de membrana que impide la difusión neta de un ion en cualquier dirección a través de una membrana se denomina *potencial de Nernst* para ese ion. La ecuación de Nernst es la siguiente:

$$\text{FEM (milivoltios)} = \pm 61 \log \left(\frac{\text{concentración interior}}{\text{concentración exterior}} \right)$$

en la que FEM es la fuerza electromotriz. El signo del potencial es positivo (+) si el ion considerado es un ion negativo, y negativo (−) si el ion es positivo.

La ecuación de Goldman se utiliza para calcular el potencial de difusión cuando una membrana es permeable a varios iones diferentes. En este caso, el potencial de difusión que se genera depende de tres factores: 1) la polaridad de la carga eléctrica de cada ion; 2) la permeabilidad de la membrana (*P*) para cada ion, y 3) las concentraciones (*C*) de los respectivos iones en el interior (*i*) y en el exterior (*e*) de la membrana. La ecuación de Goldman es la siguiente:

$$\text{FEM (milivoltios)} = -61 \log \left(\frac{C_{Na^+_i} P_{Na^+} + C_{K^+_i} P_{K^+} + C_{Cl^-_e} P_{Cl^-}}{C_{Na^+_e} P_{Na^+} + C_{K^+_e} P_{K^+} + C_{Cl^-_i} P_{Cl^-}} \right)$$

Obsérvense las siguientes características e implicaciones de la ecuación de Goldman:

- Los iones sodio, potasio y cloro son los más importantes que están relacionados con la aparición del potencial de membrana en las fibras nerviosas y musculares, así como en las neuronas del sistema nervioso central.
- El grado de importancia de cada ion para la determinación del voltaje es proporcional a la permeabilidad de la membrana para ese ion.
- Un ion positivo con un gradiente desde el interior hacia el exterior de la membrana produce electronegatividad en el interior de la membrana.

■ POTENCIAL DE MEMBRANA DE REPOSO DE LOS NERVIOS (p. 64)

El potencial de membrana de reposo se establece debido a los potenciales de difusión, la permeabilidad de la membrana y la naturaleza electrógena de la bomba de Na^+-K^+.

- *Potencial de difusión del potasio.* La enorme diferencia de cantidad de iones potasio entre el interior y el exterior de la célula, 35 a 1, produce un potencial de Nernst de −94 milivoltios, de acuerdo con la ecuación de Nernst.

- *Potencial de difusión del sodio.* La diferencia de iones sodio entre el interior y el exterior de la membrana es de 0.1 y esto da un potencial de Nernst calculado de +61 milivoltios.
- *Permeabilidad de la membrana.* La permeabilidad de la membrana de una fibra nerviosa para el potasio es unas 100 veces mayor que para el sodio, por lo que la difusión de potasio contribuye mucho más al establecimiento del potencial de membrana. El empleo de este gran valor de permeabilidad en la ecuación de Goldman da un potencial de membrana en la cara interna de −86 milivoltios, que es similar al potencial para el potasio de −94 milivoltios.
- *Naturaleza electrógena de la bomba de Na^+-K^+.* La bomba de Na^+-K^+ transporta tres iones sodio hacia el exterior por cada dos iones potasio que bombea hacia el interior, lo que origina una pérdida continua de cargas positivas desde el interior de la membrana. Por ello, la bomba de Na^+-K^+ es electrógena ya que produce un déficit neto de iones positivos en el interior de la célula; esto produce una carga negativa de aproximadamente −4 milivoltios en el interior de la membrana celular.

■ POTENCIAL DE ACCIÓN DEL NERVIO (p. 65)

Las señales nerviosas se transmiten mediante potenciales de acción, que son cambios rápidos del potencial de membrana. Cada potencial de acción se inicia con un cambio brusco del potencial normal de reposo negativo que pasa a ser positivo y entonces acaba con una vuelta, casi igual de rápida, al potencial negativo.

Las fases sucesivas del potencial de acción son las siguientes:

- *Fase de reposo.* Es el potencial de reposo de la membrana antes de producirse el potencial de acción.
- *Fase de despolarización*. En este momento, la membrana se hace bruscamente permeable a los iones sodio, permitiendo que un número enorme de iones sodio, con carga positiva, fluyan hacia el interior del axón y el potencial aumenta rápidamente en la dirección positiva.
- *Fase de repolarización.* Unas diezmilésimas de segundo después de que la membrana se haga muy permeable a los iones sodio, los canales para el sodio empiezan a cerrarse y los canales para el potasio se abren más de lo habitual. Entonces, se produce una rápida difusión de potasio hacia el exterior, restableciéndose el potencial de reposo negativo normal de membrana.

Los canales para el sodio y el potasio con aperturas de voltaje se activan y desactivan durante el curso de un potencial de acción. El factor necesario para que se produzcan la despolarización y la repolarización de la membrana del nervio durante el potencial de acción es el *canal para el sodio con*

apertura de voltaje. El canal para el potasio con apertura de voltaje también desempeñan un papel importante en el incremento de la velocidad de repolarización de la membrana. *Estos dos canales con apertura de voltaje actúan junto a la bomba de Na^+-K^+ y a los canales de escape de Na^+-K^+.*

Resumen de los acontecimientos que producen el potencial de acción:

- *Durante la fase de reposo,* antes de que se inicie el potencial de acción, la conductancia para los iones potasio es de 50 a 100 veces mayor que la conductancia para los iones sodio. Esto se debe a la mayor pérdida de iones potasio que sodio a través de los canales de escape.
- *Al iniciarse el potencial de acción,* los canales para el sodio se activan instantáneamente y permiten un incremento de la conductancia para el sodio de hasta 5000 veces. Entonces, la desactivación del proceso hace que se cierren los canales para el sodio en fracciones de milisegundo. El inicio del potencial de acción también causa un cambio en las puertas de voltaje de los canales para el potasio, haciendo que entonces se abran más lentamente.
- *Al final del potencial de acción,* la vuelta del potencial de membrana al estado negativo hace que los canales para el potasio se cierren volviendo así al estado inicial, pero de nuevo, sólo tras un retraso.

Un círculo vicioso de retroalimentación positiva abre los canales para el sodio. Si cualquier acontecimiento hace que el potencial de membrana suba de −90 milivoltios, la subida continúa hasta llegar a cero; el propio aumento de voltaje puede hacer que empiecen a abrirse una gran cantidad de canales para el sodio con apertura de voltaje. Esto permite una entrada rápida de iones sodio, lo que causa la apertura de más canales para el sodio con apertura de voltaje. Este proceso es un círculo vicioso de retroalimentación positiva que, una vez que dicha retroalimentación es lo bastante intensa, puede continuar hasta que todos canales para el sodio con apertura de voltaje estén activados (abiertos).

No se puede producir un potencial de acción hasta que se alcanza un potencial umbral. Esto sucede cuando la cantidad de iones sodio que entran en la fibra es mayor que la cantidad de iones potasio que salen de ella. Un aumento brusco del potencial de membrana en una fibra nerviosa grande desde −90 milivoltios hasta −65 milivoltios aproximadamente, generalmente causa la aparición explosiva de un potencial de acción. Este nivel de −65 milivoltios se dice que es el umbral para el estímulo.

No se puede producir un nuevo potencial de acción mientras la membrana se mantenga despolarizada por el potencial de acción anterior. Poco después de que se inicie un potencial de acción, los canales para el sodio empiezan a desactivarse y ningún estímulo que se aplique a estos canales en ese punto, sea cual sea su intensidad, puede provocar la

apertura de los canales desactivados. Lo único que puede hacer que vuelvan a abrirse es que el potencial de membrana vuelva al nivel de reposo original o casi hasta él. Entonces, en una pequeña fracción de segundo, las puertas desactivadas de los canales se abren y se puede iniciar un nuevo potencial de acción.

- *Período refractario absoluto.* No puede producirse un potencial de acción durante este período refractario absoluto, incluso aunque se produzca un estímulo fuerte. Este período, en las fibras nerviosas grandes mielinizadas es de aproximadamente 1/2500 segundos, lo que significa que se pueden transmitir un máximo de 2500 impulsos por segundo.
- *Período refractario relativo.* Este período se produce justo después del período refractario absoluto. Durante él, los estímulos de una intensidad mayor de lo normal pueden producir la excitación de la fibra y se puede iniciar un potencial de acción.

■ PROPAGACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN (p. 70)

Un potencial de acción que se inicia en un punto cualquiera de una membrana, normalmente produce la estimulación de las porciones adyacentes de la misma, produciéndose así la propagación del potencial de acción. Así, el proceso de despolarización recorre toda la fibra. La transmisión del proceso de despolarización a lo largo de una fibra nerviosa o muscular es lo que se llama impulso nervioso o impulso muscular.

- *Dirección de la propagación.* Una membrana excitable no tiene una sola dirección de propagación, sino que el potencial de acción puede moverse en ambas direcciones a partir del punto de la estimulación.
- *Principio del todo o nada.* Una vez que se ha iniciado un potencial de acción en un punto cualquiera de la membrana de una fibra normal, el proceso de despolarización puede recorrer toda la membrana, si las condiciones son las adecuadas, o no recorrer nada de ella, si las condiciones no son las correctas.

■ RESTABLECIMIENTO DE LOS GRADIENTES IÓNICOS DE SODIO Y DE POTASIO UNA VEZ COMPLETADOS LOS POTENCIALES DE ACCIÓN: IMPORTANCIA DEL METABOLISMO ENERGÉTICO (p. 71)

La transmisión de cada impulso nervioso a lo largo de una fibra nerviosa reduce infinitesimalmente las diferencias de las concentraciones de sodio y potasio entre los lados interno y externo de la membrana. Por una fibra nerviosa pueden trans-

mitirse entre 100 000 y 50 millones de impulsos, antes de que las diferencias de las concentraciones disminuyan hasta el punto en que se interrumpa la transmisión del potencial de acción. Aún así, a la larga, la membrana necesita un restablecimiento de las diferencias de las concentraciones de sodio y potasio. Esto se logra por la acción de la bomba de Na^+-K^+.

■ ASPECTOS ESPECIALES DE LA TRANSMISIÓN DE SEÑALES EN LOS TRONCOS NERVIOSOS (p. 73)

Las fibras nerviosas grandes son mielínicas y las pequeñas amielínicas. El núcleo central de una fibra nerviosa es el axón y la membrana del axón es la membrana por la que se transmite el potencial de acción. Rodeando los axones grandes hay una gruesa vaina de mielina procedente de las células de Schwann. La vaina está formada por muchas capas de membrana celular conteniendo una sustancia lipídica, la *esfingomielina*, que es un aislante excelente. En el punto de unión entre dos células de Schwann consecutivas hay una pequeña zona no aislada de sólo 2 ó 3 micrómetros de longitud, en la que los iones pueden seguir fluyendo fácilmente entre el líquido extracelular y el axón. Esta zona es el *nódulo de Ranvier.*

En las fibras mielínicas se produce una conducción «saltatoria». Aunque los iones no pueden atravesar, de forma significativa, la gruesa vaina de los nervios mielínicos, sí que pueden fluir con gran facilidad en los nódulos de Ranvier. Así, los impulsos nerviosos saltan a lo largo de la fibra de un nódulo a otro, a lo que se debe el término «saltatoria». La conducción saltatoria es de gran importancia por dos razones:

- *Aumento de la velocidad.* En primer lugar, debido a que el proceso de despolarización se produce a saltos a lo largo del eje de la fibra nerviosa, este mecanismo aumenta la velocidad de la transmisión nerviosa en las fibras mielínicas entre 5 y 50 veces.
- *Conservación de la energía.* En segundo lugar, la conducción saltatoria ahorra energía del axón, ya que únicamente se despolarizan los nódulos, permitiendo una pérdida de iones varios centenares de veces menor de lo que, de otra forma, sería necesaria y, por tanto, es necesario un menor gasto metabólico para el restablecimiento de las diferencias de concentración de sodio y de potasio a lo largo de la membrana después de una serie de impulsos nerviosos.

La velocidad de conducción es mucho mayor en las fibras grandes mielínicas. La velocidad de transmisión en las fibras varía desde valores tan bajos como 0.25 m/s en las fibras más pequeñas amielínicas, hasta velocidades tan rápidas como de 100 m/s en las fibras más grandes mielínicas. En las fibras nerviosas mielínicas, la velocidad aumenta proporcionalmente al diámetro de la fibra y, en las fibras amielínicas, aproximadamente, con la raíz cuadrada del diámetro de la fibra.

6

Contracción del músculo esquelético

Aproximadamente el 40 % de la masa corporal es músculo esquelético y casi otro 10 % corresponde al músculo liso y al músculo cardíaco. Muchos de los principios de la contracción pueden aplicarse a todos estos tipos de músculos. En este capítulo consideraremos la función del músculo esquelético; la función del músculo liso se verá en el Capítulo 8 y la del músculo cardíaco se discutirá en el Capítulo 9.

■ ANATOMOFISIOLOGÍA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO (p. 79)

Fibra del músculo esquelético

En la Figura 6-1 se muestra la organización del músculo esquelético. En la mayoría de los músculos, las fibras se extienden ocupando toda la longitud del mismo; cada una está inervada por una sola terminación nerviosa.

Las miofibrillas están formadas por filamentos de actina y miosina. Cada fibra muscular está formada por cientos o miles de miofibrillas y, a su vez, cada miofibrilla (ver Figura 6-1*D* y *E*) está formada, aproximadamente, por 1500 filamentos de miosina y 3000 filamentos de actina, dispuestos unos al lado de otros. Estos filamentos son polímeros largos de moléculas proteicas y son los responsables de la contracción del músculo. En la Figura 6-1, los filamentos gruesos son miosina y los filamentos finos son actina; nótense las siguientes características:

- *Bandas claras y oscuras*. Los filamentos de miosina y actina están parcialmente intercalados, lo que hace que las miofibrillas tengan bandas claras y oscuras alternas. Las bandas claras están formadas únicamente por filamentos de actina y se llaman bandas I. Las bandas oscuras están formadas por filamentos de miosina y también por los extremos de los filamentos de actina, donde éstos se superponen a los de miosina, y se llaman bandas A.
- *Puentes cruzados*. Las pequeñas proyecciones de los lados de los filamentos de miosina son los puentes cruzados. Sobresalen desde la superficie de los filamentos de miosina, en toda la longitud de éstos, excepto en la zona central. La interacción entre estos puentes cruzados y los filamentos de actina es la que causa la contracción.

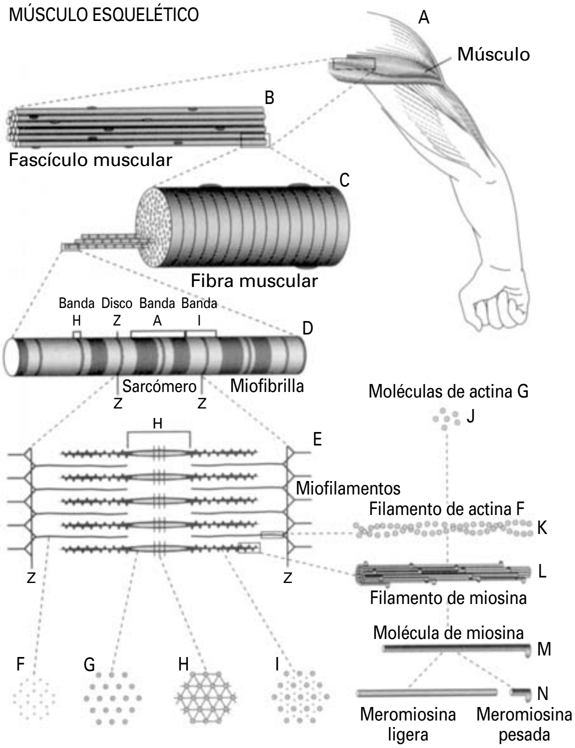


Figura 6-1. Organización del músculo esquelético desde el nivel macroscópico hasta el molecular. *F, G, H* e *I* son cortes transversales a los niveles que se indican.

- *Discos Z.* Los extremos de los filamentos de actina están unidos a los discos Z (véase la Fig. 6-1*E*). Los discos Z pasan de una miofibrilla a otra, uniéndolas entre sí a todo lo ancho de la fibra muscular. Toda la fibra muscular tiene bandas claras y oscuras, lo que hace que el músculo esquelético y el músculo cardíaco tengan un aspecto estriado.
- *Sarcómero*. La porción de una miofibrilla situada entre dos discos Z sucesivos se llama sarcómero. En reposo, los filamentos de actina están superpuestos a los de miosina y apenas se superponen entre ellos.

■ MECANISMO GENERAL DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR (p. 82)

La iniciación y la ejecución de la contracción muscular se producen mediante los siguientes pasos secuenciales.

1. Un potencial de acción recorre un nervio motor hasta sus terminaciones sobre las fibras musculares y el nervio secreta una pequeña cantidad de la sustancia neurotransmisora acetilcolina.
2. La acetilcolina actúa sobre una zona local de la membrana de la fibra muscular abriéndose los canales con apertura por acetilcolina, que permiten a los iones sodio fluir hacia el interior de la fibra muscular.
3. El potencial de acción recorre la membrana de la fibra muscular, haciendo que el retículo sarcoplásmico libere, en el interior de las miofibrillas, iones calcio que antes se habían almacenado en el retículo.
4. Los iones calcio inician unas fuerzas de atracción entre los filamentos de actina y de miosina, haciendo que se deslicen unos sobre otros; este es el proceso de la contracción.
5. Después de una fracción de segundo, los iones calcio son bombeados de nuevo hacia el interior del retículo sarcoplásmico, donde permanecerán almacenados hasta la llegada de otro potencial de acción; esta eliminación de los iones calcio de las miofibrillas hace que se interrumpa la contracción muscular.

■ MECANISMO MOLECULAR DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR (p. 82)

La contracción muscular se produce por medio de un mecanismo de deslizamiento de los filamentos. Las fuerzas mecánicas que se generan por la interacción de los puentes cruzados de miosina con los filamentos de actina, hacen que estos últimos se deslicen entre los filamentos de miosina. En condiciones de reposo, estas fuerzas están inhibidas, pero cuando un potencial de acción recorre la membrana de la fibra muscular, el retículo sarcoplásmico libera grandes cantidades de iones calcio que activan las fuerzas entre los filamentos de miosina y de actina, y se inicia la contracción.

Los filamentos de miosina están formados por muchas moléculas de miosina. Las colas de las moléculas de miosina están enrolladas entre sí formando el cuerpo del filamento, mientras que las cabezas y una parte de cada molécula de miosina quedan colgando hacia fuera por los lados del cuerpo, formando un brazo que hace que la cabeza asome por fuera del cuerpo. Los brazos que sobresalen y las cabezas forman los llamados puentes cruzados. Una característica importante de las cabezas de miosina es que actúan como una enzima ATPasa, lo que permite que la cabeza rompa el ATP, obteniéndose así energía para el proceso de contracción.

Los filamentos de actina están formados por actina, tropomiosina y troponina. Cada filamento de actina tiene una longitud aproximada de 1 micrómetro. Las bases de los filamentos de actina están fuertemente unidas a los discos Z,

mientras que los otros extremos se proyectan, en ambas direcciones, hacia el interior de los sarcómeros adyacentes, situándose en los espacios entre las moléculas de miosina.

Interacción de la miosina, los filamentos de actina y los iones calcio para producir la contracción (p. 84)

El filamento de actina está inhibido por el complejo troponina-tropomiosina; la activación se estimula por los iones calcio.

- *Inhibición por el complejo troponina-tropomiosina.* Los lugares activos sobre los filamentos normales de actina en el músculo relajado están inhibidos, o cubiertos físicamente, por el complejo troponina-tropomiosina. Por consiguiente, estos puntos no pueden unirse a las cabezas de los filamentos de miosina para que se produzca la contracción hasta que el efecto inhibidor del complejo troponina-tropomiosina se anula.
- *Activación por los iones calcio.* El efecto inhibidor del complejo troponina-tropomiosina sobre los filamentos de actina queda anulado en presencia de iones calcio. Los iones calcio se combinan con la troponina del complejo, que se estira sobre la molécula de tropomiosina. Esto «destapa» los lugares activos de la actina, haciendo así posible que ocurra la contracción.

La teoría «paso a paso» puede explicar cómo interactúan los filamentos de actina activados y los puentes cruzados de miosina para causar la contracción. Cuando una cabeza de miosina se une a un lugar activo, la cabeza se inclina automáticamente hacia el brazo, y arrastra tras de sí al filamento de actina. Esta inclinación de la cabeza se llama *golpe de fuerza*. Inmediatamente después de inclinarse, la cabeza se separa automáticamente del lugar activo. La cabeza vuelve a su posición perpendicular normal. En esta posición se une a un nuevo lugar activo situado más allá a lo largo del filamento de actina. Por lo tanto, las cabezas de los puentes cruzados van inclinándose hacia delante y hacia detrás, caminando paso a paso, a lo largo del filamento de actina, tirando de todo el filamento de actina hacia el centro del filamento de miosina.

Efecto de la superposición de los filamentos de actina y de miosina sobre la tensión generada por el músculo en contracción (p. 85)

La fuerza de la contracción es máxima cuando la superposición entre los filamentos de actina y los puentes cruzados de los filamentos de miosina es máxima. Un músculo no puede generar tensión cuando el sarcómero ocupa toda su lon-

gitud ya que en ese caso no hay superposición entre los filamentos de actina y de miosina. A medida que el sarcómero se acorta y los filamentos de actina y de miosina empiezan a superponerse, la tensión va aumentando progresivamente. Toda la tensión se mantiene cuando la longitud del sarcómero es de aproximadamente 2.0 micrómetros debido a que es entonces cuando el filamento de actina se superpone con todos los puentes cruzados del filamento de miosina. Si el acortamiento es mayor, los extremos de los dos filamentos de actina empiezan a superponerse entre sí (además de estar superpuestos a los filamentos de miosina), haciendo que la tensión del músculo disminuya. Cuando la longitud del sarcómero desciende aproximadamente a 1.65 micrómetros, los dos discos Z del sarcómero chocan con los extremos de los filamentos de miosina y la fuerza de la contracción disminuye rápidamente.

■ ENERGÉTICA DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR (p. 87)

La contracción muscular necesita ATP para realizar tres funciones principales.

- La mayor parte del ATP se utiliza para activar el mecanismo de paso a paso de la contracción muscular.
- Los iones calcio se bombean de regreso al interior del retículo sarcoplásmico después de terminar la contracción.
- Se bombean iones sodio y potasio a través de la membrana de la fibra muscular para mantener un ambiente iónico adecuado para la propagación de los potenciales de acción.

Hay tres fuentes principales de energía para la contracción muscular. La concentración de ATP en la fibra muscular es suficiente para mantener una contracción completa durante 1 a 2 segundos como mucho. Después de que el ATP se ha roto para dar ADP, éste se refosforila para formar nuevo ATP. Hay varias fuentes de energía para esta refosforilación.

- La *fosfocreatina* tiene enlaces de alta energía similares a los del ATP, pero tienen más energía libre. La energía que se libera a partir de este enlace hace que se una un nuevo ion fosfato al ADP, para reconstituir ATP. La energía que se obtiene a partir del ATP y de la fosfocreatina es suficiente para mantener la contracción máxima del músculo durante sólo 5 a 8 segundos.
- La *degradación del glucógeno* para dar ácido pirúvico y ácido láctico libera energía que se emplea para convertir ADP en ATP. Las reacciones glucolíticas pueden producirse en ausencia de oxígeno. La velocidad de formación de ATP gracias por el proceso glucolítico es dos veces y media más rápida que la formación de ATP cuando las sustancias nutritivas celulares reaccionan con el oxígeno. La glucólisis per-

mite que la contracción máxima del músculo se pueda mantener sólo durante 1 minuto aproximadamente.

- El *metabolismo oxidativo* se produce cuando el oxígeno se combina con los diferentes nutrientes celulares para liberar ATP.

  Más del 95 % de toda la energía que utilizan los músculos para mantener contracciones sostenidas y duraderas procede de esta fuente. Los nutrientes que se utilizan son los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas.

■ CARACTERÍSTICAS DE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO COMPLETO (p. 88)

Las contracciones isométricas no acortan el músculo; las contracciones isotónicas acortan el músculo.

- Una *contracción isométrica,* es la que se produce cuando el músculo no se acorta durante la contracción. No se pueden producir contracciones isométricas verdaderas en el cuerpo intacto debido a que los llamados *componentes elásticos en serie* se estiran durante la contracción, haciendo que se produzca un cierto acortamiento del músculo. Estos elementos elásticos son los tendones, los extremos del sarcolema de las fibras musculares y, probablemente, los brazos articulados de los puentes cruzados de la miosina.
- Se produce una *contracción isotónica* cuando el músculo se acorta y la tensión del músculo permanece constante. Las características de la contracción isotónica dependen de la carga contra la que se contrae el músculo, así como de la inercia de la carga.

Las fibras rápidas están adaptadas para realizar contracciones musculares vigorosas, mientras que las fibras lentas están adaptadas para mantener una actividad muscular prolongada. Todos los músculos están formados por una mezcla de las llamadas fibras rápidas y lentas, e incluso fibras intermedias entre ambas. No obstante, en un músculo concreto pueden predominar las fibras rápidas, mientras que en otro pueden predominar las lentas.

- Las *fibras lentas (músculo rojo):* 1) son las fibras musculares más pequeñas; 2) están inervadas por fibras nerviosas pequeñas; 3) tienen muchos capilares y un gran número de mitocondrias para poder soportar niveles altos de metabolismo oxidativo, y 4) contienen grandes cantidades de mioglobina, lo que da a los músculos lentos su apariencia rojiza y a lo que se debe el nombre de músculos rojos. Debido a la poca cantidad de mioglobina roja que hay en los músculos rápidos, éstos se llaman músculos blancos.
- Las *fibras rápidas (músculo blanco)* son: 1) más grandes para una gran fuerza de contracción; 2) tienen un retículo sarcoplásmico amplio para una liberación rápida de iones

calcio; 3) tienen grandes cantidades de enzimas glucolíticas para la liberación rápida de energía, y 4) tienen menos capilares y menos mitocondrias debido a que el metabolismo oxidativo tiene una importancia secundaria en ellos.

Mecánica de la contracción del músculo esquelético (p. 89)

La sumación de fuerzas es la adición de contracciones individuales repentinas para aumentar la intensidad de toda la contracción muscular. La sumación se produce de dos formas:

- *Sumación de unidades motoras múltiples*. Cuando el sistema nervioso central envía una señal débil a un músculo para que éste se contraiga, las unidades motoras del músculo que contengan las fibras más pequeñas y menor número de ellas, son las que se estimulan de manera preferente frente a las unidades motoras grandes. Entonces, a medida que la intensidad de la señal aumenta, las unidades motoras más grandes también empiezan a estimularse, y estas últimas normalmente tienen una fuerza de contracción hasta 50 veces mayor que las unidades pequeñas.
- *Sumación de frecuencia y tetanización.* A medida que se incrementa la frecuencia de las contracciones musculares, se llega a un punto en el que cada nueva contracción se produce antes del final de la contracción anterior. Como consecuencia, la segunda contracción se superpone parcialmente a la primera, de manera que la intensidad de la contracción aumenta progresivamente al aumentar la frecuencia. Cuando la frecuencia llega a un nivel crítico, las sucesivas contracciones se fusionan unas a otras y parecen una sola; esto se denomina tetanización.

La hipertrofia muscular es un aumento de la masa total de un músculo; la atrofia muscular es una disminución de su masa.

- La *hipertrofia muscular* se debe al aumento de la cantidad de filamentos de actina y de miosina en cada fibra muscular. Cuando el número de proteínas contráctiles aumenta lo suficiente, las miofibrillas de cada fibra muscular se dividen para formar más miofibrillas. Así, sobre todo, es este aumento del número de miofibrillas lo que origina la hipertrofia de las fibras musculares.
- *Atrofia muscular.* Cuando no se utiliza un músculo durante un período de tiempo largo, el ritmo de degeneración de las proteínas contráctiles es más rápido que el ritmo de reposición de las mismas; por ello, se produce la atrofia del músculo. La atrofia empieza casi inmediatamente cuando un músculo pierde su inervación, ya que deja de recibir los estímulos contráctiles que necesita para que se mantenga su tamaño muscular normal.

7

Excitación del músculo esquelético

A. Transmisión neuromuscular, y
B. Acoplamiento excitación-contracción

■ TRANSMISIÓN DE IMPULSOS DESDE LOS NERVIOS A LAS FIBRAS MUSCULARES ESQUELÉTICAS: LA UNIÓN NEUROMUSCULAR (p. 95)

Las fibras musculares esqueléticas están inervadas por fibras nerviosas grandes y mielinizadas, que salen de motoneuronas situadas en la médula espinal. Normalmente, cada fibra nerviosa estimula de tres a varios cientos de fibras musculares esqueléticas. Las terminaciones nerviosas realizan una unión, llamada *unión neuromuscular*, y el potencial de acción recorre la fibra muscular en ambas direcciones hasta los extremos de ésta.

Secreción de acetilcolina por los terminales nerviosos (p. 95)

Cuando un impulso nervioso alcanza la unión neuromuscular, se liberan vesículas que contienen acetilcolina en la hendidura sináptica. En la superficie interna de la membrana neural hay unas barras densas lineales. Al lado de cada barra densa hay canales para el calcio con apertura de voltaje. Cuando un potencial de acción llega hasta la terminación, estos canales se abren, permitiendo que el calcio difunda al terminal. Se cree que los iones calcio ejercen una atracción sobre las vesículas de acetilcolina, arrastrándolas junto a las barras densas. Algunas de las vesículas se fusionan con la membrana neural y vacían su acetilcolina en el espacio sináptico mediante un proceso de exocitosis.

La acetilcolina abre los canales iónicos con apertura por acetilcolina en la membrana postsináptica. Los canales iónicos con apertura por acetilcolina están situados en la membrana del músculo inmediatamente bajo las áreas de barras densas. Cuando se unen dos moléculas de acetilcolina a los receptores del canal, se produce un cambio de conformación y éste se abre. El efecto principal de la apertura de los canales

con apertura por acetilcolina es permitir la entrada brusca en la fibra de un gran número de iones sodio, con sus correspondientes cargas positivas. Este efecto crea un cambio de potencial local en la membrana de la fibra muscular, llamado potencial de placa terminal. A su vez, este potencial de placa terminal inicia un potencial de acción en la membrana del músculo y así se genera la contracción muscular.

La acetilcolina liberada en el espacio sináptico se destruye por la acetilcolinesterasa o simplemente se difunde y aleja. Una vez que la acetilcolina se ha liberado en el espacio sináptico, continúa activando los receptores de acetilcolina mientras permanezca en el espacio. La mayor parte de la acetilcolina se destruye por la enzima acetilcolinesterasa y una pequeña cantidad se difunde fuera del espacio sináptico. El breve período de tiempo que la acetilcolina permanece en el espacio sináptico, unos pocos milisegundos como mucho, es suficiente casi siempre para excitar la fibra muscular.

La acetilcolina produce un potencial de placa terminal que puede, o no, excitar la fibra muscular esquelética. La entrada de iones sodio en la fibra muscular hace que el potencial de membrana en la zona de la placa terminal aumente entre 50 y 75 milivoltios, generándose un potencial llamado *potencial de placa terminal.* El potencial de placa terminal que se crea gracias a la estimulación por parte de la acetilcolina normalmente es lo suficientemente grande para iniciar un potencial de acción en la fibra muscular.

Fármacos que afectan a la transmisión en la unión neuromuscular (p. 99)

Los fármacos pueden afectar la unión neuromuscular por tener efectos análogos a la acetilcolina, por bloquear la transmisión neuromuscular y por inactivar la acetilcolinesterasa.

- *Fármacos con acciones análogas a la acetilcolina.* Muchos compuestos, como la metacolina, el carbacol y la nicotina tienen el mismo efecto que la acetilcolina sobre las fibras musculares. La diferencia entre estos compuestos y la acetilcolina es que no se destruyen por la acción de la colinesterasa o que se destruyen mucho más lentamente.
- *Fármacos que bloquean la transmisión neuromuscular.* Las sustancias, conocidas como curariformes, pueden impedir la transmisión de impulsos desde la placa terminal al músculo. Por ejemplo, la D-tubocurarina compite con la acetilcolina por los lugares receptores para la acetilcolina, de manera que la acetilcolina generada por la placa terminal no puede aumentar la permeabilidad de los canales de acetilcolina de la membrana muscular lo suficiente como para que se inicie un potencial de acción.

- *Fármacos que inactivan la acetilcolinesterasa.* Tres fármacos particularmente bien conocidos, la neostigmina, la fisostigmina y el diisopropil fluorofosfato, inactivan la acetilcolinesterasa. Como consecuencia, la concentración de acetilcolina va aumentando con cada nuevo impulso nervioso, hasta que se acumula una cantidad tan grande de acetilcolina que la fibra muscular se estimula de forma repetitiva. La neostigmina y la fisostigmina pueden durar varias horas. El diisopropil fluorofosfato, que tiene un potencial uso militar como poderoso y venenoso «gas nervioso», inactiva la acetilcolinesterasa durante varias semanas.

La miastenia grave produce parálisis

La parálisis se produce debido a incapacidad de las uniones neuromusculares para transmitir impulsos desde las fibras nerviosas a las fibras musculares. En patología, la miastenia grave se considera como una enfermedad autoinmunitaria en la que los pacientes han producido anticuerpos contra sus propios canales iónicos con apertura por acetilcolina. Los potenciales de placa terminal que se producen en las fibras musculares son demasiado débiles como para estimular de manera adecuada las fibras musculares. Si la enfermedad es suficientemente grave, el paciente muere por parálisis; en particular, por la parálisis de los músculos respiratorios. Normalmente se consigue una mejoría del enfermo mediante la administración de neostigmina u otro fármaco con actividad anticolinesterásica. Estos tratamientos permiten que la acetilcolina se acumule en la hendidura sináptica.

■ POTENCIAL DE ACCIÓN MUSCULAR (p. 99)

La conducción de los potenciales de acción en las fibras nerviosas *a la de las fibras de músculo esquelético* es *cualitativamente* similar. Algunas diferencias y semejanzas *cuantitativas* son las siguientes:

- *El potencial de reposo de la membrana* es de −80 a −90 milivoltios en las fibras de músculo esquelético, es decir, tiene valores similares a los de las fibras nerviosas grandes y mielinizadas.
- *La duración del potencial de acción* es de 1 a 5 milisegundos en el músculo esquelético, aproximadamente cinco veces mayor que en los nervios grandes y mielinizados.
- *La velocidad de conducción* es de 3 a 5 m/s en el músculo esquelético, lo que representa 1/18 de la velocidad de transmisión en las fibras nerviosas grandes y mielinizadas que estimulan los músculos esqueléticos.

■ ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN (p. 100)

Los túbulos transversales son prolongaciones internas de la membrana celular. Los túbulos transversales (túbulos T) se disponen perpendicularmente a las miofibrillas. Se inician en la membrana celular y van desde un lado de la fibra muscular hasta el contrario. En el lugar en que los túbulos T se originan a partir de la membrana celular, están abiertos al exterior, por lo que en sus luces contienen líquido extracelular. Ya que los túbulos T son prolongaciones hacia el interior de la membrana celular, cuando un potencial de acción se transmite por la membrana de una fibra muscular, también lo hace por los túbulos T hacia el interior de la fibra muscular.

El retículo sarcoplásmico está formado por túbulos longitudinales y cisternas terminales. Los túbulos longitudinales corren paralelos a las miofibrillas y acaban en unas grandes cámaras llamadas cisternas terminales. Las cisternas se encuentran junto a los túbulos T. En cada sarcómero del músculo cardíaco hay una única red de túbulos T situada a la altura del disco Z. En el músculo esquelético de los mamíferos hay dos redes de túbulos T en cada sarcómero, situadas cerca de los extremos de los filamentos de miosina, lugares donde en realidad se crean las fuerzas mecánicas de la contracción muscular. Así, el músculo esquelético de los mamíferos está organizado de forma óptima para que la contracción muscular se produzca de forma rápida.

Desde el retículo sarcoplásmico se liberan iones calcio. Los iones calcio que hay en los túbulos vesiculares del retículo sarcoplásmico se liberan cuando se produce un potencial de acción en el túbulo T contiguo. El propio potencial de acción hace que se abran rápidamente los canales para el calcio de la membrana de las cisternas y de sus túbulos longitudinales adheridos del retículo sarcoplásmico. Estos canales se mantienen abiertos durante unos pocos milisegundos; durante este tiempo, los iones calcio responsables de la contracción muscular se liberan en el sarcoplasma que rodea las miofibrillas.

Una bomba de calcio elimina los iones calcio del líquido sarcoplásmico. En las paredes del retículo sarcoplásmico hay una bomba de calcio, que actúa de forma continua, bombeando los iones calcio desde las miofibrillas para devolverlos a los túbulos sarcoplásmicos. Esta bomba puede concentrar los iones aproximadamente 10 000 veces en el interior de los túbulos. Además, en el interior del retículo, hay una proteína, llamada *calsecuestrina,* que se une al calcio que puede hacer que el calcio se almacene hasta 40 veces más que sin ella. Esta transferencia de iones calcio hacia el interior del retículo sarcoplásmico hace que lleguen a desaparecer del líquido miofibrilar, lo que permite la finalización de la contracción muscular.

8

Contracción y excitación del músculo liso

CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO

Muchos de los principios de la contracción que se aplican al músculo esquelético también pueden aplicarse al músculo liso. Lo más importante es que, esencialmente, la contracción del músculo liso también se produce por fuerzas de atracción entre los filamentos de miosina y de actina, pero la disposición física interna de las fibras musculares lisas es totalmente diferente a la del músculo esquelético.

Tipos de músculo liso (p. 103)

En general, el músculo liso puede dividirse en dos tipos principales:

- *Músculo liso multiunitario*. Las características más importantes de las fibras musculares lisas multiunitarias son que cada fibra puede contraerse independientemente de las otras y que el control se realiza principalmente por señales nerviosas. Algunos ejemplos de este tipo de músculo son el músculo ciliar del ojo, el iris del ojo y los músculos piloerectores que producen el erizamiento de los pelos cuando son estimulados por el sistema nervioso simpático.
- *Músculo liso de una unidad.* Este tipo también se conoce como *músculo liso unitario, músculo liso sincitial* y *músculo liso visceral.* Una masa de cientos a millones de fibras musculares se contraen simultáneamente como si se tratase de una única unidad. Las membranas celulares están conectadas mediante uniones intercelulares comunicantes (*gap junctions*), de manera que los potenciales de acción se transmiten de una fibra a la siguiente y hacen que las fibras musculares se contraigan juntas. Este tipo de músculo es el que se encuentra en las paredes del intestino, los conductos biliares, los uréteres, el útero y los vasos sanguíneos.

Fundamentos físicos de la contracción del músculo liso (p. 104)

El músculo liso no posee la disposición estriada de los filamentos de actina y de miosina propia del músculo esquelético.

- *Los filamentos de actina están unidos a unos cuerpos densos.* Algunos de estos cuerpos densos están dispersos por el interior de la célula y se mantienen en su sitio mediante un armazón de proteínas estructurales que unen un cuerpo denso a otro. Otros están pegados a la membrana celular y forman enlaces con los cuerpos densos de las células adyacentes, lo que permite que la fuerza de la contracción se transmita de una célula a la siguiente.
- *Los filamentos de miosina están intercalados entre los filamentos de actina.* El diámetro de los filamentos de miosina es más del doble del de los filamentos de actina.
- *Unidades contráctiles.* Cada unidad contráctil está formada por filamentos de actina que salen de manera radial desde dos cuerpos densos; estos filamentos están superpuestos a un único filamento de miosina situado en el medio entre los cuerpos densos.

Comparación entre la contracción del músculo liso y la contracción del músculo esquelético (p. 105)

A diferencia de las contracciones del músculo esquelético, las del músculo liso son contracciones tónicas prolongadas que en ocasiones pueden durar horas e incluso días. Las características físicas y químicas del músculo liso son diferentes a las del músculo esquelético. Algunas de las diferencias son las siguientes:

- *Ciclo lento de los puentes cruzados.* La velocidad del ciclo de los puentes cruzados (es decir, el ritmo de unión y liberación de los puentes cruzados de miosina con la actina) es mucho más lenta en el músculo liso que en el esquelético.
- *Requerimiento energético pequeño.* Para mantener la contracción del músculo liso sólo se necesita de 1/10 a 1/300 de la energía necesaria para mantener la contracción del músculo esquelético.
- *Lentitud del inicio de la contracción y de la relajación.* Un tejido muscular liso típico empieza a contraerse de 50 a 100 milisegundos después de haber sido estimulado, y la contracción total se consigue después de 1 a 3 segundos, es decir, 30 veces más lentamente que en un músculo esquelético promedio.
- *Mayor fuerza máxima de contracción.* La fuerza máxima de contracción del músculo liso suele ser mucho mayor que la del músculo esquelético. Se cree que este incremento de la fuerza de atracción se debe a la mayor duración del período de unión de los puentes cruzados de miosina con los filamentos de actina.

El músculo liso puede acortarse en un porcentaje de su longitud mucho mayor que el músculo esquelético. El

músculo esquelético tiene una distancia útil de contracción de sólo un cuarto a un tercio de su longitud en estado distendido. Esto permite al músculo liso del intestino, la vejiga y los vasos sanguíneos, variar la luz de estas estructuras desde diámetros bastante grandes a casi cero.

El «mecanismo de cerrojo» permite contracciones prolongadas y sostenidas. Una vez que el músculo liso se ha contraído totalmente, el grado de activación del músculo normalmente puede reducirse a un nivel mucho menor del inicial, mientras el músculo puede seguir manteniendo toda la fuerza de la contracción. Esto se conoce como «mecanismo de cerrojo». La importancia de este mecanismo de cerrojo es que se puede mantener una contracción tónica prolongada del músculo liso durante horas con un gasto de energía pequeño.

Regulación de la contracción por los iones calcio (p. 106)

Los iones calcio se combinan con la calmodulina para causar la activación de la miosina cinasa y la fosforilación de la cabeza de miosina. El músculo liso no contiene troponina pero posee *calmodulina,* otra proteína reguladora. Aunque esta proteína reacciona con los iones calcio, se diferencia de la troponina en la forma en que inicia la contracción; la calmodulina lo hace mediante la activación de los puentes cruzados de la miosina. Esta activación y la consiguiente contracción se producen mediante la secuencia siguiente:

1. Los iones calcio se unen a la calmodulina; el complejo calmodulina-calcio se une entonces a la miosina cinasa, una enzima fosforilante, y la activa.
2. Una de las cadenas ligeras de cada cabeza de miosina, llamada *cadena reguladora*, se fosforila por la acción de la miosina cinasa.
3. Cuando la cadena reguladora se ha fosforilado, la cabeza es capaz de unirse al filamento de actina, originando así la contracción del músculo. Cuando esta cadena no está fosforilada no puede producirse el ciclo unión-liberación de la cabeza con el filamento de actina.

La miosina fosfatasa es importante para la interrupción de la contracción. Cuando la concentración de los iones calcio desciende de un nivel crítico, el proceso antes mencionado se invierte automáticamente, salvo lo referente a la fosforilación de la cabeza de miosina. Este proceso inverso necesita otra enzima, la miosina fosfatasa, que separa un fosfato de la cadena ligera reguladora; entonces, el ciclo se detiene y se interrumpe la contracción.

■ CONTROL NEUROLÓGICO Y HORMONAL DE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO (p. 107)

Uniones neuromusculares del músculo liso

En el músculo liso no hay unas uniones neuromusculares tan estructuradas como las del músculo esquelético.

- *Uniones difusas*. Son los lugares donde se libera la sustancia transmisora. En la mayoría de los casos, fibras nerviosas autónomas forman las llamadas uniones difusas y liberan su sustancia transmisora en la matriz que rodea al músculo liso; esta sustancia transmisora difunde después hacia las células.
- *Varicosidades sobre los axones*. Los axones que inervan las fibras del músculo liso no tienen las ramificaciones terminales típicas de la placa terminal motora de las fibras del músculo esquelético. En su lugar, la mayoría de los delgados terminales de los axones tienen numerosas varicosidades que se distribuyen a lo largo de sus ejes. Las varicosidades contienen vesículas llenas de la sustancia transmisora.
- *Uniones de contacto*. En los músculos lisos multiunitarios, las varicosidades descansan directamente sobre la membrana de las fibras musculares, estas uniones, llamadas de contacto, tienen una función similar a las uniones neuromusculares del músculo esquelético.

La acetilcolina y la noradrenalina pueden tener un efecto de excitación o de inhibición en las uniones neuromusculares del músculo liso. Estas sustancias transmisoras son secretadas por los nervios autónomos que inervan el músculo liso, pero nunca son secretadas por el mismo tipo de fibra nerviosa. La acetilcolina es un transmisor de excitación para las fibras de músculos lisos de algunos órganos, y de inhibición para las de otros. Cuando la acetilcolina excita una fibra muscular, generalmente, la noradrenalina la inhibe, y viceversa.

Potenciales de membrana y potenciales de acción en el músculo liso (p. 108)

El potencial de reposo de la membrana depende del tipo de músculo liso y de la condición instantánea del músculo. Normalmente es de −50 a −60 milivoltios, es decir, unos 30 milivoltios menos negativo que en el músculo esquelético.

En el músculo liso unitario, como el músculo visceral, los potenciales de acción se producen de la misma forma que en el músculo esquelético. Esto no ocurre en los músculos lisos multiunitarios. Los potenciales de acción en los músculos lisos viscerales se producen de una de las dos formas siguientes:

- *Potenciales en punta*. Los potenciales de acción en punta típicos, son los que se producen en la mayoría de los múscu-

los lisos unitarios. Estos potenciales pueden iniciarse por un estímulo eléctrico, por distensión, por la acción de hormonas o de sustancias transmisoras, o por generación espontánea en la propia fibra muscular.
- *Potenciales de acción con mesetas*. El inicio de este tipo de potencial de acción es similar al del potencial en punta típico. Sin embargo, la repolarización se retrasa durante varios cientos de milisegundos. Gracias a la meseta se pueden producir las contracciones de larga duración que se dan en el uréter, el útero en determinadas condiciones y en algunos tipos de músculos lisos vasculares.

Los iones calcio son importantes en la generación del potencial de acción en el músculo liso. El sodio interviene poco en la generación del potencial de acción en la mayoría de los músculos lisos. En cambio, el flujo de iones calcio hacia el interior de la fibra es el principal responsable del potencial de acción.

Los potenciales de onda lenta en los músculos lisos unitarios causan la generación espontánea de potenciales de acción. Las ondas lentas son oscilaciones lentas del potencial de membrana. La propia onda lenta no es un potencial de acción.

- *Causas de las ondas lentas*. Hay dos posibles causas para las ondas lentas: 1) oscilaciones en la actividad de la bomba de sodio, lo que hace que el potencial de membrana sea más negativo cuando el sodio es bombeado rápidamente y menos negativo cuando es bombeado más lentamente, y 2) la conductancia de los canales iónicos, que puede aumentar y disminuir rítmicamente.
- *Importancia de las ondas lentas.* Se pueden iniciar potenciales de acción cuando la onda lenta supera un valor umbral (aproximadamente −35 milivoltios). El potencial de acción se propaga por toda la masa del músculo y se produce la contracción.

Frecuentemente se generan potenciales de acción espontáneos cuando un músculo liso visceral (unitario) se distiende. Los potenciales de acción espontáneos se producen por la combinación de los potenciales normales de onda lenta junto a la disminución de la negatividad del potencial de membrana causado por la distensión misma. Esta respuesta a la distensión permite que las paredes del tubo digestivo, cuando están excesivamente distendidas, se contraigan automáticamente y se opongan a la distensión.

Contracción del músculo liso sin potenciales de acción: Efecto de los factores tisulares locales y las hormonas (p. 109)

La relajación de los músculos lisos de los vasos sanguíneos se produce como respuesta a factores tisulares locales. Esta

respuesta vasodilatadora es sumamente importante para el control local del flujo sanguíneo.

La mayoría de las hormonas que circulan por el cuerpo afectan en cierta medida la contracción del músculo liso. Una hormona causa una contracción cuando la membrana celular del músculo tiene receptores de excitación para dicha hormona. Por el contrario, la hormona produce una inhibición si la membrana posee receptores de inhibición.

Procedencia de los iones calcio que causan la contracción: 1) a través de la membrana celular, y 2) desde el retículo sarcoplásmico (p. 111)

La mayor parte de los iones calcio que causan la contracción entran en la célula muscular desde el líquido extracelular. Ya que las fibras musculares lisas son muy pequeñas (comparadas con las fibras musculares esqueléticas), los iones calcio pueden difundir por todo el músculo liso y provocar la contracción. Por consiguiente, la fuerza de la contracción del músculo liso depende muchísimo de la concentración de iones calcio en el líquido extracelular. El retículo sarcoplásmico sólo es rudimentario en la mayoría de los músculos lisos.

Las bombas de calcio eliminan los iones calcio del líquido intracelular y de esta forma finaliza la contracción. El calcio es eliminado por bombas de calcio que lo bombean fuera de la fibra de músculo liso y lo devuelven al líquido extracelular o que lo bombean hacia el interior del retículo sarcoplásmico.

UNIDAD

III

El corazón

9. Músculo cardíaco; el corazón como bomba
10. Estimulación rítmica del corazón
11. El electrocardiograma normal
12. Interpretación electrocardiográfica de las alteraciones del músculo cardíaco y de la circulación coronaria: análisis vectorial
13. Arritmias cardíacas y su interpretación electrocardiográfica

9

Músculo cardíaco; el corazón como bomba

El corazón humano está formado por dos bombas separadas: el *corazón derecho,* que recibe la sangre procedente de los órganos periféricos y la bombea hacia los pulmones, y el *corazón izquierdo*, que recibe la sangre oxigenada procedente de los pulmones y la bombea hacia los órganos periféricos. Cada bomba está formada por una *aurícula* y un *ventrículo*. Las aurículas actúan como bombas de cebado que llenan los ventrículos de sangre. Los ventrículos se contraen y aumentan la presión de la sangre, lo que la propulsa para que circule. El corazón tiene un sistema especial de conducción que mantiene el ritmo y transmite los potenciales de acción por todos los músculos cardíacos.

■ CARACTERÍSTICAS DEL MÚSCULO CARDÍACO EN COMPARACIÓN CON EL MÚSCULO ESQUELÉTICO (p. 115)

Algunas de las semejanzas y diferencias entre el músculo cardíaco y esquelético son las siguientes:

- *Tanto el músculo cardíaco como el esquelético están estriados y poseen filamentos de actina y de miosina* interdigitados, que se deslizan unos sobre otros durante la contracción.
- *En el músculo cardíaco hay unos discos intercalados entre las células musculares cardíacas,* lo que no ocurre en el músculo esquelético. Estos discos tienen una resistencia eléctrica muy pequeña, lo que permite que un potencial de acción pueda pasar fácilmente de una célula muscular cardíaca a la siguiente.
- *El músculo cardíaco es un sincitio* de muchas células musculares cardíacas, en el que el potencial de acción se propaga rápidamente de unas a otras.
- *El fascículo auriculoventricular (A-V) conduce los impulsos desde las aurículas a los ventrículos.* Se trata de una trayectoria exclusiva ya que el sincitio auricular y el sincitio ventricular están aislados uno del otro por un tejido fibroso.

POTENCIALES DE ACCIÓN EN EL MÚSCULO CARDÍACO (p. 116)

El potencial de reposo de la membrana del músculo cardíaco es, aproximadamente, de −85 a −90 milivoltios, y el potencial de acción es de 105 milivoltios. Las membranas permanecen despolarizadas durante 0.2 segundos en las aurículas y durante 0.3 segundos en los ventrículos.

La entrada lenta de iones sodio y calcio en las células musculares cardíacas es una de las causas del potencial de acción. El potencial de acción en el músculo esquelético se produce por la entrada de sodio a través de *canales rápidos de sodio* que permanecen abiertos durante menos de unas pocas diezmilésimas de segundo. En el músculo cardíaco los canales rápidos de sodio también se abren al inicio del potencial de acción, pero el músculo cardíaco posee unos *canales lentos de calcio* o *de calcio y sodio.* Por los canales lentos, los iones calcio y sodio entran en la célula después de la punta inicial del potencial de acción, y mantienen la meseta. El calcio que entra en la célula por estos canales también estimula la contracción del músculo cardíaco.

Otra causa de la meseta del potencial de acción es la disminución de la permeabilidad de las células musculares cardíacas para los iones potasio. Esta disminución de la permeabilidad cardíaca para el potasio también evita el retorno del potencial de membrana en el músculo cardíaco; este mecanismo no se presenta en el músculo esquelético. Cuando los canales lentos de calcio y sodio se cierran después de 0.2 a 0.3 segundos, la permeabilidad para el potasio aumenta rápidamente y así el potencial de membrana vuelve al nivel de reposo.

La difusión del calcio a las miofibrillas estimula la contracción muscular. El potencial de acción se propaga en cada fibra muscular cardíaca a lo largo de los *túbulos transversales (T),* y esto hace que los túbulos longitudinales sarcoplásmicos liberen calcio en el interior del retículo sarcoplásmico. Estos iones calcio catalizan las reacciones químicas que estimulan el deslizamiento de los filamentos de actina y de miosina entre sí, para causar la contracción muscular. Este mecanismo también está presente en el músculo esquelético.

No obstante, otra vía de entrada de calcio en el sarcoplasma es exclusiva del músculo cardíaco. Los túbulos T del músculo cardíaco tienen un volumen 25 veces mayor que los del músculo esquelético. Estos túbulos T contienen grandes cantidades de calcio, que se libera durante el potencial de acción. Además, en el músculo cardíaco los túbulos T, abren directamente al líquido extracelular, de manera que su contenido de calcio depende de la concentración extracelular de calcio. Al final de la meseta del potencial de acción, el flujo de iones calcio hacia el interior de las fibras musculares se interrumpe bruscamente, y el calcio se bombea hacia el interior del retículo sarcoplásmico y los túbulos T. Así, termina la contracción.

■ EL CICLO CARDÍACO (p. 119)

Los acontecimientos que ocurren desde el inicio de un latido cardíaco hasta el inicio del siguiente forman el llamado *ciclo cardíaco*.

- Cada latido del corazón empieza con un potencial de acción espontáneo que se inicia en el *nódulo sinusal* situado en la aurícula derecha cerca de la desembocadura de la vena cava superior.
- El potencial de acción se propaga por ambas aurículas, por el *nódulo A-V*, por el *fascículo* y por los ventrículos.
- Entre el nodo A-V y el fascículo se produce un retraso de más de 1/10 de segundo, lo que permite que las aurículas se contraigan antes que los ventrículos.

En la Figura 9-1 se muestran los acontecimientos del ciclo cardíaco. Los ventrículos se llenan de sangre durante la *diástole* y se contraen en la *sístole*. Las tres curvas superiores de la figura muestran las variaciones de presión en la aorta, el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda. Las curvas inferiores representan los cambios de volumen ventricular, el electrocardiograma y el fonocardiograma, es decir el registro de los sonidos cardíacos.

La propagación de un potencial de acción por el corazón inicia cada latido. El electrocardiograma es el registro de voltaje generado por el corazón, desde la superficie del cuerpo, durante cada latido cardíaco (ver Fig. 9-1).

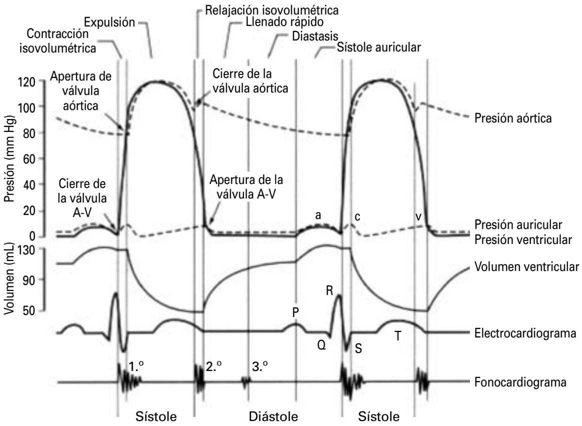


Figura 9-1. Acontecimientos del ciclo cardíaco referido a la función del ventrículo izquierdo, que muestra las variaciones de la presión en la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo y en la aorta, el volumen ventricular, el electrocardiograma y el fonocardiograma.

- *La onda P se produce por la propagación de la despolarización a lo largo de las aurículas*, lo que produce la contracción auricular. La presión auricular aumenta justo después de la onda P.
- *Las ondas QRS aparecen como consecuencia de la despolarización de los ventrículos,* aproximadamente 0.16 segundos después del inicio de la onda P, y esto inicia la contracción ventricular; entonces, la presión ventricular empieza a aumentar.
- *La onda T ventricular la produce la repolarización del ventrículo.*

Las aurículas funcionan como bombas cebadoras de los ventrículos. Aproximadamente el 75 % del llenado de los ventrículos se produce durante la diástole, antes de la contracción de las aurículas, a las que se debe el otro 25 % de llenado de los ventrículos. Cuando las aurículas no realizan su función de manera adecuada, como ocurre en la fibrilación auricular, la persona no tiene grandes problemas, a menos que realice algún ejercicio, y en ese caso se produce un acortamiento de la respiración acompañado de otros síntomas de insuficiencia cardíaca. Las ondas de presión auricular (ver Fig. 9-1) son las siguientes:

- La *onda a, que está producida por la contracción auricular.*
- La *onda c, que se produce durante la contracción ventricular* como consecuencia de un ligero flujo retrógrado y de la prominencia de las válvulas A-V hacia las aurículas.
- La *onda v, que se debe al flujo de llenado de las aurículas* desde el retorno venoso.

Los ventrículos se llenan de sangre durante la diástole. Justo antes y durante la diástole se producen los siguientes acontecimientos:

- *Durante la sístole, las válvulas A-V están cerradas* y las aurículas se llenan de sangre.
- *Al iniciarse la diástole*, cuando la presión ventricular se hace menor que la auricular, *se abren las válvulas A-V.*
- La mayor presión en las aurículas impulsa la sangre hacia los ventrículos durante la diástole.
- El *período de llenado ventricular rápido* se produce durante el primer tercio de la diástole y a él se debe la mayor parte del llenado ventricular.
- La *contracción auricular* se produce en el último tercio de la diástole y contribuye en un 25 % al llenado ventricular.

La salida de sangre desde los ventrículos se produce durante la sístole. Durante la sístole se producen los siguientes acontecimientos:

- *Al iniciarse la sístole se produce la contracción ventricular,* las válvulas A-V se cierran y la presión empieza a aumentar en el ventrículo. Durante los primeros 0.2 a 0.3 segundos de

la contracción ventricular no se produce flujo de salida de sangre *(período de contracción isovolumétrica).*

- Cuando la presión ventricular izquierda supera a la aórtica, de aproximadamente 80 mm Hg, y la presión ventricular derecha supera a la presión en la arteria pulmonar, de aproximadamente 8 mm Hg, se abren las válvulas aórtica y pulmonar. Entonces se produce el flujo de salida ventricular y este es el llamado *período de expulsión*.
- La mayor parte de la expulsión se produce durante la primera parte de este período *(período de expulsión rápida).*
- Éste va seguido por el *período de expulsión lenta;* durante este período, la presión aórtica puede superar ligeramente a la presión ventricular debido a que la energía cinética de la sangre que sale del ventrículo se convierte en presión en la aorta, aumentando así ligeramente su presión.
- El último período de la sístole se llama *período de relajación isovolumétrica* y está producido por la relajación ventricular que, a su vez, hace que la presión intraventricular descienda por debajo de la presión en la aorta y en la arteria pulmonar. Por ello, las válvulas semilunares se cierran en este momento.

La fracción del volumen telediastólico que se expulsa se llama *fracción de expulsión.*

- Al final de la diástole, el volumen de cada ventrículo es de 110 a 120 mililitros; este volumen se denomina *volumen telediastólico.*
- El *volumen latido,* que tiene un valor de 70 mililitros aproximadamente, es la cantidad de sangre que se expulsa en cada latido.
- El *volumen telesistólico* es el que queda en cada ventrículo al final de la sístole y tiene un valor de aproximadamente 40 a 50 mililitros.
- La *fracción de expulsión* se obtiene dividiendo el volumen latido por el volumen telediastólico; tiene un valor de aproximadamente el 60 %. Bien sea por aumento del volumen telediastólico o por disminución del volumen telesistólico, el volumen latido puede llegar a duplicarse.

La expulsión ventricular incrementa la presión en la aorta hasta 120 mm Hg (presión sistólica). Cuando la presión ventricular es mayor que la presión diastólica en la aorta, la válvula aórtica se abre y la sangre es impulsada hacia el interior de la aorta. La presión aórtica aumenta hasta aproximadamente 120 mm Hg, dilatándose la aorta y otras arterias por su elasticidad.

Cuando la válvula aórtica se cierra al final de la expulsión ventricular, se produce un ligero flujo retrógrado, que a continuación se interrumpe bruscamente, y esto produce una *incisura,* que es un ligero aumento de la presión aórtica. Durante la diástole, la sangre continúa su flujo hacia la circulación periférica y la presión arterial baja hasta 80 mm Hg (presión diastólica).

Las válvulas cardíacas evitan el reflujo de la sangre. Las válvulas A-V (*tricúspide* y *mitral*) evitan el flujo retrógrado de la sangre desde los ventrículos hacia las aurículas durante la sístole. De manera similar, las *válvulas semilunares o sigmoideas* (*aórtica* y *pulmonar*) evitan el flujo retrógrado desde las arterias aorta y pulmonar hacia los ventrículos durante la diástole. Las válvulas A-V tienen unos músculos papilares unidos a ellas por medio de las *cuerdas tendinosas.* Durante la sístole, los músculos papilares se contraen para ayudar a evitar que las válvulas hagan una prominencia excesiva hacia atrás, es decir, hacia las aurículas. Las válvulas aórtica y pulmonar son más gruesas que las válvulas A-V y no tienen músculos papilares.

Producción de trabajo cardíaco (p. 122)

El *trabajo de latido* de los ventrículos es la cantidad de energía que el corazón convierte en trabajo durante cada latido. El corazón realiza dos tipos de trabajo:

- *El trabajo de volumen-presión del corazón* es el trabajo que se realiza para aumentar la presión sanguínea; en el corazón izquierdo es igual al gasto del volumen sistólico multiplicado por la diferencia entre la presión media de expulsión del ventrículo izquierdo y la presión media de entrada en el ventrículo izquierdo. El trabajo de volumen-presión del ventrículo derecho es aproximadamente una sexta parte del correspondiente al ventrículo izquierdo, ya que la presión de expulsión del ventrículo derecho es mucho menor.
- *El trabajo necesario para darle energía cinética a la sangre* es igual a $MV^2/2$, donde M es la masa de sangre expulsada y V es la velocidad.

Normalmente, sólo alrededor del 1 % del trabajo del corazón genera energía cinética. No obstante, en ciertas patologías, como en la estenosis aórtica, el orificio de la válvula aórtica es muy pequeño y la velocidad de la sangre es muy alta. Por tanto, puede necesitarse más del 50 % del trabajo total del corazón para crear energía cinética.

El diagrama de volumen-presión del ventrículo izquierdo determina el trabajo cardíaco. El ciclo cardíaco puede representarse en un *diagrama de volumen-presión,* en el que se representa la presión intraventricular como una función del volumen ventricular izquierdo. Las fases del ciclo cardíaco son las siguientes:

- ***Fase I:*** *Período de llenado* durante el cual el volumen del ventrículo izquierdo aumenta desde el volumen *telesistólico* hasta el volumen *telediastólico*, es decir, de 45 mililitros a 115 mililitros, un aumento de 70 mililitros.
- ***Fase II:*** *Período de contracción isovolumétrica* durante el cual el volumen del ventrículo se mantiene en el volumen

telediastólico mientras que la presión intraventricular aumenta hasta la presión diastólica aórtica, 80 mm Hg.
- ***Fase III:*** *Período de expulsión* durante la cual la presión sistólica continúa aumentando debido a la contracción ventricular, y el volumen ventricular disminuye unos 70 mililitros, es decir, el *volumen latido.*
- ***Fase IV:*** *Período de relajación isovolumétrica durante el que el volumen ventricular se mantiene en 45 mililitros, pero la presión intraventricular disminuye hasta el valor de la presión diastólica.*

El área situada bajo la curva del diagrama de volumen-presión representa el trabajo de volumen-presión (o trabajo externo) del ventrículo durante cada ciclo cardíaco. Este diagrama y el trabajo cardíaco están afectados por una *precarga* y una *postcarga* del corazón. Normalmente, se considera que la precarga es la presión telediastólica, y la postcarga la presión en la arteria que sale del ventrículo (aorta o pulmonar).

El consumo de oxígeno por parte del corazón depende del trabajo cardíaco. El consumo cardíaco de oxígeno depende, principalmente, del tipo de trabajo de volumen-presión. También se ha encontrado que el consumo de oxígeno es proporcional a la tensión del corazón multiplicada por el tiempo en que se mantiene la tensión. La tensión en las paredes del corazón es proporcional a la presión multiplicada por el diámetro ventricular. Por tanto, la tensión de la pared ventricular aumenta cuando lo hace la presión sistólica y cuando el corazón se dilata.

■ REGULACIÓN DEL BOMBEO CARDÍACO (p. 124)

El mecanismo de Frank-Starling regula intrínsecamente la capacidad de bombeo cardíaco. Cuando aumenta el *retorno venoso* de la sangre, el corazón se distiende más, lo que hace que bombee con una mayor fuerza de contracción. El mecanismo de *Frank-Starling* puede expresarse de otra forma: *Dentro de los límites fisiológicos, el corazón bombea toda la sangre que le llega sin permitir que se remanse una cantidad excesiva en las venas.* Cuando aumenta el retorno venoso, el músculo cardíaco se dilata más, dentro de unos ciertos límites, lo que hace que los filamentos de actina y miosina se interdigiten en una longitud óptima para producir una fuerza mayor. Además, una mayor dilatación de la aurícula derecha produce un incremento reflejo del ritmo cardíaco de un 10 a 20 %, lo que ayuda a que el corazón bombee más sangre.

La capacidad del corazón para bombear sangre puede expresarse de varias maneras. En primer lugar, el trabajo puede representarse, para cada ventrículo, como una curva de la correspondiente presión auricular. El gasto ventricular (o *gasto*

cardíaco) puede representarse también como una función de la presión auricular (ver Fig. 20-1).

El sistema nervioso autónomo afecta al bombeo cardíaco. Cuando se produce un estímulo simpático fuerte, el ritmo cardíaco del adulto aumenta desde un valor de reposo de 72 hasta 180 ó 200 latidos por minuto, y la fuerza de la contracción de los músculos cardíacos aumenta extraordinariamente. Por tanto, la estimulación simpática puede aumentar el gasto cardíaco al doble o el triple. El corazón tiene un tono simpático de reposo; por consiguiente, la inhibición del sistema nervioso simpático disminuye el ritmo cardíaco y la fuerza de la contracción del corazón, y por tanto, disminuye el gasto cardíaco. Esto se explicará posteriormente, en el Capítulo 20.

Un estímulo parasimpático puede afectar a las aurículas y puede producir una gran disminución del ritmo cardíaco y una disminución ligera de la fuerza de contracción de los ventrículos. El efecto combinado disminuye el gasto cardíaco en un 50% o más.

La contractilidad del corazón está afectada por diversos factores. Entre los factores que afectan la contractilidad del corazón se encuentran la *concentración extracelular de electrolitos*. Un exceso de potasio en el líquido extracelular hace que el corazón se vuelva muy flácido y que se reduzca el ritmo cardíaco, produciendo así una disminución de la contractilidad. El exceso de calcio en el líquido extracelular hace que el corazón se contraiga espásticamente. Por el contrario, una deficiencia de iones calcio hace que el corazón se vuelva muy flácido.

La valoración de la contractilidad cardíaca siempre ha sido difícil. El *ritmo de variación de la presión ventricular,* o dP/dt se ha usado como índice de la contractilidad, en especial el máximo dP/dt. No obstante, este índice está afectado tanto por la precarga como por la postcarga. Otro índice más fiable es (dP/dt)/P.

10

Estimulación rítmica del corazón

El corazón tiene un sistema especial de autoestimulación por el que impulsos rítmicos provocan la contracción repetitiva del mismo. Este sistema conduce los impulsos por todo el corazón y hace que las aurículas se contraigan un sexto de segundo antes que los ventrículos, permitiendo así un mayor llenado de éstos con sangre antes de la contracción.

■ SISTEMAS ESPECIALIZADOS DE ESTIMULACIÓN Y CONDUCCIÓN DEL CORAZÓN (p. 129)

Las partes del sistema de conducción rítmica y sus funciones son las siguientes:

- El *nódulo sinusal* (o *nódulo sinoauricular*), en el que se inicia el impulso cardíaco.
- La *vía internodular,* por la que los impulsos se transmiten desde el nódulo sinusal hasta el nódulo auriculoventricular (A-V).
- El *nódulo A-V*, que retrasa los impulsos que pasan de las aurículas a los ventrículos.
- El *haz A-V*, por el que se conducen los impulsos desde el nódulo A-V a los ventrículos.
- Los haces derecho e izquierdo de las *fibras de Purkinje*, por los que los impulsos se transmiten a todas las partes de los ventrículos.

El nódulo sinusal controla el ritmo del latido de todo el corazón. El potencial de membrana de las fibras del nódulo sinusal es de –55 a –60 milivoltios, mientras que en las fibras musculares ventriculares es de –85 a –90 milivoltios.

El potencial de acción en el nódulo sinusal se produce por lo siguiente:

- Los *canales rápidos de sodio* están desactivados mientras se mantenga el potencial de reposo de la membrana, pero aun así hay una lenta entrada de sodio en la fibra.
- Entre potenciales de acción, el potencial de reposo aumenta gradualmente debido a esta *entrada lenta de sodio*, hasta que el potencial alcanza -40 milivoltios.

- En ese momento, los *canales de calcio y sodio* se activan y se produce una entrada rápida de sodio y de calcio, produciéndose el potencial de acción.
- El número de *canales de potasio abiertos* aumenta enormemente, permitiendo la salida de potasio desde la célula, entre 100 y 150 milisegundos después de la apertura de los canales de calcio y sodio. Esto hace que el potencial de membrana vuelva al valor de reposo y el ciclo de autoestimulación vuelve a comenzar con la entrada lenta de sodio en las fibras del nódulo sinusal.

Los impulsos se transmiten por las aurículas a través de las vías internodulares e interauriculares. La *vía internodular* está formada por una *vía internodular anterior*, una *vía internodular media* y una *vía internodular posterior*, y por ellas se transmiten los impulsos desde el nódulo sinusal al nódulo A-V. Por unos pequeños fascículos de fibras musculares auriculares, los impulsos se transmiten más rápidamente que por los músculos auriculares normales, uno de ellos, el *fascículo interauricular anterior*, conduce los impulsos desde la aurícula derecha hasta la parte anterior de la aurícula izquierda.

En el nódulo A-V se retrasan los impulsos procedentes de las aurículas antes de extenderse por los ventrículos. Este retraso permite que las aurículas vacíen sus contenidos en los ventrículos antes de que se produzca la contracción ventricular. En el Cuadro 10-1 se indican los tiempos de llegada de los impulsos a las distintas partes del sistema de transmisión desde que se inicia un impulso en el nódulo sinusal.

Véase que se produce un retraso de 0.09 segundos entre el nódulo A-V y el fascículo A-V. La velocidad de conducción en este sistema es de sólo 0.02 a 0.05 m/s, es decir 1/12 de la del músculo cardíaco normal. Esta conducción lenta en el nódulo A-V y en el fascículo A-V se debe a que: 1) el potencial de membrana es mucho menos negativo en el nódulo A-V y en el fascículo A-V que en el músculo cardíaco normal, y a que 2) hay pocas uniones estrechas entre las células del nódulo A-V y del fascículo A-V, de manera que la resistencia al flujo de iones es muy grande.

La transmisión de impulsos por el sistema de Purkinje y por el músculo cardíaco ***es bastante rápida.*** Las *fibras de Purkinje* salen del nódulo A-V y van, por el haz A-V, hasta los ventrículos. El haz A-V se divide en haces derecho e izquierdo, situados inmediatamente debajo del endocardio, la zona a la que

CUADRO 10-1
Tiempo de llegada del impulso

Nódulo sinusal	0.00 s
Nódulo A-V	0.03 s
Haz A-V	0.12 s
Tabique ventricular	0.16 s

antes llegan los impulsos cardíacos. Las características del sistema de Purkinje son las siguientes:

- Los potenciales de acción viajan a una velocidad de 1.5 a 4.0 m/s, es decir, a una velocidad 6 veces más alta que por el músculo cardíaco.
- La elevada permeabilidad de las uniones estrechas que hay en los discos intercalados entre las células de las fibras de Purkinje es la responsable de la alta velocidad de transmisión.

Los sincitios auricular y ventricular están separados y aislados uno de otro. Esta separación se debe a lo siguiente: *Las aurículas y los ventrículos están separados por una barrera fibrosa que actúa como un aislante.* Esto obliga a que los impulsos auriculares entren en los ventrículos a través del haz A-V.

La transmisión de los impulsos por los músculos cardíacos se produce a una velocidad de 0.3 a 0.5 m/s. Debido a que las fibras de Purkinje se encuentran inmediatamente por debajo del endocardio, el potencial de acción se extiende por el resto del músculo ventricular desde esta zona. Entonces, los impulsos cardíacos se dirigen hacia arriba siguiendo las espiras del músculo cardíaco y finalmente llegan a la superficie del epicardio. El tiempo de transmisión desde el endocardio al epicardio es de 0.03 segundos. Así pues, el tiempo de transmisión desde el origen de las ramas del haz hasta la superficie epicárdica, la última zona del corazón en ser estimulada es de 0.06 segundos.

■ CONTROL DE LA EXCITACIÓN Y DE LA CONDUCCIÓN EN EL CORAZÓN

(p. 134)

El nódulo sinusal es el marcapasos normal del corazón. En el Cuadro 10-2 se indican las frecuencias rítmicas intrínsecas de diferentes áreas del corazón.

La razón por la que el nódulo sinusal es el marcapasos normal es que se descarga más rápidamente que los demás tejidos del sistema de conducción del corazón. Cuando el nódulo sinusal se descarga, envía sus impulsos hacia el nódulo A-V y las fibras de Purkinje, y por eso se descargan antes de que

CUADRO 10-2
Frecuencias intrínsecas de descarga

	Veces/min.
Nódulo sinusal	70-80
Nódulo A-V	40-60
Fibras de Purkinje	15-40

puedan hacerlo intrínsecamente. Después, estos tejidos y el nódulo sinusal se repolarizan casi al mismo tiempo, pero el nódulo sinusal pierde su hiperpolarización más rápidamente y se vuelve a descargar antes de que el nódulo A-V y las fibras de Purkinje puedan sufrir una autoestimulación. Ocasionalmente, algún tejido cardíaco puede presentar un ritmo más rápido que el nódulo sinusal; éste se denomina *marcapasos ectópico.* La localización más común de uno de estos nuevos marcapasos es en el nódulo A-V o en la porción penetrante del haz A-V.

El bloqueo A-V se produce cuando falla la transmisión de los impulsos desde las aurículas a los ventrículos. Durante el *bloqueo A-V*, las aurículas continúan latiendo normalmente, pero el marcapasos ventricular situado en el sistema de Purkinje realiza sus descargas a un ritmo de 15 a 40 latidos por minuto. Después de un bloqueo repentino, el sistema de Purkinje no emite sus impulsos rítmicos hasta pasados de 5 a 30 segundos, debido a la superposición del ritmo sinusal. Durante este tiempo, los ventrículos dejan de contraerse y la persona puede sufrir un síncope debido a la falta de riego del cerebro. Esto se conoce como *síndrome de Stokes-Adams.*

Control del ritmo cardíaco y de la conducción del impulso por los nervios cardíacos: Nervios simpáticos y parasimpáticos (p. 135)

La estimulación parasimpática (nervios vagos) disminuye el ritmo cardíaco. La estimulación del corazón por parte de los nervios parasimpáticos hace que se libere el neurotransmisor *acetilcolina* desde las terminaciones de los nervios vagos. La acetilcolina causa los siguientes efectos:

- El ritmo de descarga del nódulo sinusal disminuye.
- La excitabilidad de las fibras situadas entre los músculos auriculares y el nódulo A-V disminuye.

Bajo una estimulación vagal leve o moderada, el ritmo cardíaco disminuye a la mitad del normal, pero una estimulación intensa puede hacer que el corazón se pare temporalmente. Esto produce una falta de impulsos recorriendo los ventrículos, pero en estas condiciones, las fibras de Purkinje desarrollan su propio ritmo autónomo de 15 a 40 latidos por minuto. Este fenómeno se denomina *escape ventricular.*

Los mecanismos de producción de los efectos vagales sobre el corazón son los siguientes:

1. La acetilcolina incrementa la permeabilidad para el potasio del nódulo sinusal y de las fibras A-V; esto produce una *hiperpolarización* de estos tejidos, y por tanto se hacen menos excitables.
2. El potencial de membrana de las fibras del nódulo sinusal disminuye desde −55 a −60 milivoltios hasta −65 a −75 milivoltios.

La subida normal del potencial de membrana producida por el goteo de sodio en estos tejidos necesita ahora mucho más tiempo hasta que se produce la autoestimulación.

La estimulación simpática incrementa el ritmo cardíaco. La estimulación del corazón por parte de los nervios simpáticos produce los siguientes efectos básicos:

- *El ritmo de descarga del nódulo sinusal aumenta.*
- *El ritmo de conducción del impulso cardíaco aumenta* en todo el corazón.
- *La fuerza de contracción aumenta*, tanto en el músculo uricular como en el ventricular.

La estimulación simpática hace que se libere *noradrenalina* en las terminaciones de los nervios simpáticos. El mecanismo por el que la noradrenalina afecta al corazón no está claro, pero se cree que se debe a dos efectos principales. En primer lugar, se piensa que la noradrenalina aumenta la permeabilidad de las fibras del músculo cardíaco para el sodio y para el calcio, lo que incrementa el potencial de reposo de la membrana y hace que el corazón sea más excitable; además, se incrementa el ritmo cardíaco. En segundo lugar, la mayor permeabilidad para el calcio aumenta la fuerza de la contracción del músculo cardíaco.

11

El electrocardiograma normal

A medida que las ondas de despolarización recorren el corazón, se transmiten unas pequeñas corrientes eléctricas a los tejidos que lo rodean y una pequeña parte de ellas llega hasta la superficie del cuerpo. El potencial eléctrico generado por estas corrientes puede registrase mediante electrodos colocados sobre la piel, a ambos lados del corazón; este registro se llama *electrocardiograma.*

Un electrocardiograma normal (ver Fig. 9-1) está formado por:

- Una *onda P* producida por el potencial eléctrico que se genera cuando las aurículas se despolarizan antes de contraerse.
- Un *complejo QRS* producido por el potencial eléctrico que se genera por los ventrículos antes de contraerse.
- Una *onda T* producida por el potencial que se produce cuando se repolarizan los ventrículos.

Las contracciones auriculares y ventriculares están relacionadas con las ondas del electrocardiograma. En la Figura 9-1, pueden verse las relaciones entre el electrocardiograma y las contracciones de las aurículas y los ventrículos, e indican que:

- *La onda P se produce inmediatamente antes de la contracción auricular.*
- *La onda QRS se produce al comenzar la contracción ventricular.*
- *Los ventrículos se mantienen contraídos hasta unas pocas milésimas de segundo antes de la onda de repolarización T.*
- *Las aurículas se mantienen contraídas hasta que se repolarizan*, pero la onda de repolarización de las aurículas no puede verse en el electrocardiograma debido a que está enmascarada por la onda QRS.
- *Los intervalos P-Q o P-R del electrocardiograma tienen una duración de 0.16 segundos*, y son el tiempo entre el inicio de la onda P y el inicio de la onda QRS; representan el tiempo que transcurre entre el principio de la contracción auricular y el principio de la contracción ventricular.
- *El intervalo Q-T tiene una duración normal de 0.35 segundos*, y es el tiempo que transcurre entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T; aproximadamente es el tiempo que dura la contracción ventricular.

- *El ritmo cardíaco puede determinarse por la inversa del intervalo entre los latidos del corazón.*

Durante el proceso de despolarización, las corrientes eléctricas se desplazan desde la base del corazón hacia el ápice. El corazón se encuentra suspendido en un medio buen conductor, de manera que cuando se despolariza una zona del corazón, se produce un flujo de corriente hacia la zona polarizada. La primera zona que se despolariza es el tabique ventricular y la corriente fluye rápidamente desde esta zona hacia el resto de la superficie endocárdica ventricular. Entonces, la corriente pasa desde las superficies internas electronegativas hacia las superficies externas electropositivas, con un flujo promedio desde la base hacia el ápice siguiendo un patrón elíptico. Por lo tanto el electrodo que se sitúe cerca de la base del corazón debe ser electronegativo, y el que se coloque cerca del ápice debe ser electropositivo.

■ DERIVACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS (p. 140)

La obtención de un electrocardiograma por derivación bipolar de las extremidades se puede realizar colocando electrodos en dos extremidades distintas. Hay tres derivaciones estándar o bipolares de las extremidades:

- En la *derivación I,* el *terminal negativo del electrocardiógrafo se sitúa en el brazo derecho y el positivo en el brazo izquierdo.* Durante el ciclo de despolarización, el punto de unión del brazo derecho al tórax es electronegativo con respecto al punto de unión del brazo izquierdo al tórax, de manera que, cuando se utiliza esta derivación, se obtiene un electrocardiograma con potenciales positivos.
- En la *derivación II,* el *terminal negativo del electrocardiógrafo se sitúa en el brazo derecho y el positivo en la pierna izquierda.* Durante el ciclo de despolarización, la pierna izquierda es electropositiva con respecto al brazo derecho, de manera que, cuando se utiliza esta derivación, también se obtiene un electrocardiograma con potenciales positivos.
- En la *derivación III,* el *terminal negativo del electrocardiógrafo se sitúa en el brazo izquierdo y el positivo en la pierna izquierda.* Durante la mayor parte del ciclo de despolarización, la pierna izquierda es electropositiva si se compara con el brazo izquierdo, de manera que, cuando se utiliza esta derivación, también se obtiene un electrocardiograma con potenciales positivos.

La ley de Einthoven dice que el potencial eléctrico de cualquiera de las derivaciones es igual a la suma de los potenciales de las otras dos derivaciones. Cuando se utiliza esta ley, hay que tener en cuenta los signos, positivo o negativo, de las distintas derivaciones. El siguiente ejemplo ilustra la

ley de Einthoven. En primer lugar, admitamos que el brazo derecho es 0.2 milivoltios más negativo que el potencial medio del cuerpo, el brazo izquierdo 0.3 milivoltios más positivo, y la pierna izquierda 1.0 milivoltios más positiva. Por tanto, la derivación I registrará un potencial de 0.5 milivoltios, ya que esa es la diferencia entre −0.2 milivoltios en el brazo derecho y 0.3 milivoltios en el brazo izquierdo. Del mismo modo, la derivación II registrará un potencial de 1.2 milivoltios, y la derivación III uno de 0.7 milivoltios.

Se pueden utilizar derivaciones torácicas (derivaciones precordiales) para detectar pequeñas anomalías eléctricas de los ventrículos. Las derivaciones torácicas, conocidas como derivaciones V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 y V_6, se conectan al terminal positivo del electrocardiógrafo, y el *electrodo indiferente*, o electrodo negativo, se conecta simultáneamente a la pierna izquierda, al brazo izquierdo y al brazo derecho. Los registros QRS que se obtienen en las derivaciones V_1 o V_2, que son las situadas más próximas a la base del corazón, normalmente son negativos, y los registros QRS que se obtienen en las derivaciones V_4, V_5 y V_6, que son las situadas más cerca del ápice, normalmente son positivas. Ya que estas derivaciones pueden registrar el potencial eléctrico inmediatamente bajo el electrodo, se pueden detectar pequeños cambios del potencial eléctrico de la musculatura cardíaca, como los que se generan por un pequeño infarto de miocardio.

También se utilizan derivaciones unipolares ampliadas de las extremidades para la obtención de electrocardiogramas. Otro sistema de derivación muy utilizado es el de la derivación unipolar ampliada de las extremidades. En este tipo de registro se conectan dos de las extremidades, por medio de resistencias eléctricas, al terminal negativo del electrocardiógrafo, y una tercera extremidad se conecta al terminal positivo. Cuando el terminal positivo está conectado al brazo derecho la derivación se conoce como derivación aVR; cuando lo está con el brazo izquierdo, como derivación aVL; y cuando lo está con la pierna izquierda, como derivación aVF.

12

Interpretación electrocardiográfica de las alteraciones del músculo cardíaco y de la circulación coronaria

Análisis vectorial

Cualquier cambio en la transmisión de los impulsos a través del corazón modifica los potenciales eléctricos alrededor del mismo, lo que produce alteraciones de las ondas del electrocardiograma. Por ello, la mayoría de las alteraciones del músculo cardíaco pueden diagnosticarse mediante el análisis del electrocardiograma.

PRINCIPIOS BÁSICOS DEL ANÁLISIS VECTORIAL DE LOS ELECTROCARDIOGRAMAS (p. 145)

Se pueden emplear vectores para representar los potenciales eléctricos. Se utilizan varios principios para el análisis vectorial de los potenciales eléctricos:

- El movimiento de la corriente en el corazón se produce desde la zona despolarizada hacia las zonas polarizadas, y el potencial eléctrico que se genera puede representarse como un vector, con la *punta de la flecha en la dirección positiva.*
- La longitud del vector es *proporcional al voltaje del potencial.*
- El potencial generado en un momento dado puede representarse como un *vector medio instantáneo.*
- Cuando un vector es horizontal y apunta hacia el lado izquierdo de la persona, se dice que el eje es de 0 grados.
- La escala de vectores gira en el sentido de las agujas del reloj a partir del punto de referencia cero.
- Si un vector apunta directamente hacia abajo, se dice que tiene una dirección de +90 grados.

- Si un vector apunta horizontalmente hacia el lado derecho de la persona, se dice que tiene una dirección de +180 grados.
- Si un vector apunta directamente hacia arriba, se dice que tiene una dirección de −90 grados o de +270 grados.
- El eje de la derivación I es de 0 grados debido a que los electrodos se encuentran dispuestos horizontalmente, uno en cada brazo.
- *El eje de la derivación II es +60 grados* debido a que el brazo derecho se une al tronco en la parte superior derecha y la pierna izquierda lo hace en la parte inferior izquierda.
- *El eje de la derivación III es de 120 grados.*
- Cuando el vector que representa la dirección media del flujo de la corriente en el corazón es perpendicular al eje de una de las derivaciones estándar de las extremidades, el voltaje que se registra en el electrocardiograma en esta derivación es muy bajo.
- Cuando el vector tiene aproximadamente la misma dirección que el eje de una de las derivaciones estándar de las extremidades, puede registrarse casi todo el voltaje en esta derivación.

El electrocardiograma normal representa los vectores que se producen durante los cambios de potencial eléctrico en el ciclo cardíaco.

- *El complejo QRS representa la despolarización ventricular* que empieza en el tabique ventricular y se dirige hacia el ápice del corazón, con una dirección promedio de 59 grados.
- *La onda ventricular T representa la repolarización ventricular* que se inicia cerca del ápice del corazón y se dirige hacia su base. Debido a que el músculo cardíaco situado próximo al ápice se vuelve electropositivo después de repolarizarse y el músculo próximo a la base sigue siendo electronegativo, el vector de la onda T tiene una dirección similar al de la onda QRS.
- *La onda auricular P representa la despolarización auricular* que se inicia en el nodo sinusal y se extiende en todas direcciones, pero el vector medio apunta hacia el nodo aurículoventricular.

Diversos factores desvían el eje eléctrico medio de los ventrículos hacia la izquierda (en sentido contrario a las agujas del reloj), entre los que se encuentran los siguientes:

- *Cambios de la posición del corazón,* como los que se producen en la espiración, cuando la persona está *acostada* y el contenido abdominal empuja al diafragma hacia arriba.
- *Acumulación de grasa en el abdomen,* que también presiona al corazón hacia arriba.
- *Bloqueo de la rama izquierda del haz,* que es lo que ocurre cuando los impulsos cardíacos se propagan por el ventrículo derecho dos o tres veces más rápidamente que por el izquierdo. Como consecuencia, el ventrículo izquierdo permanece

polarizado mucho más tiempo que el derecho y un gran vector eléctrico apunta desde el ventrículo derecho hacia el izquierdo.
- *Hipertrofia del ventrículo izquierdo,* que puede deberse a hipertensión, estenosis de la válvula aórtica o insuficiencia (regurgitación) de la válvula aórtica.

Un ejemplo de desviación del eje izquierdo debido a la hipertensión y los efectos de ésta sobre la hipertrofia del ventrículo izquierdo es el que se muestra en el electrocardiograma de la Figura 12-1. *Obsérvese que en esta figura están representados los vectores de las derivaciones I y III, así como las líneas discontinuas perpendiculares a la punta de cada uno de dichos vectores. El vector resultante se representa desde el origen hasta el punto de intersección de las líneas discontinuas y representa el eje eléctrico medio de este trastorno.*

Diversos factores desvían el eje eléctrico medio de los ventrículos hacia la derecha (en el sentido de las agujas del reloj), entre los que se encuentran los siguientes:

- *Inspiración.*
- *Estar de pie.*

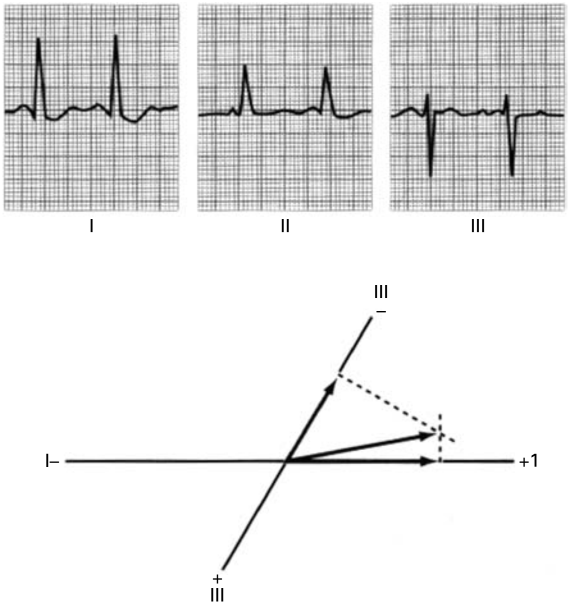


Figura 12-1. Desviación del eje izquierdo en una cardiopatía por hipertensión. Obsérvese también la ligera prolongación del complejo QRS.

- *Falta de grasa abdominal,* lo que permite que el corazón se encuentre girado en el sentido de las agujas del reloj en comparación con la posición en la persona normal.
- *Bloqueo de la rama derecha del haz.*
- *Hipertrofia del ventrículo derecho.*

■ PROCESOS QUE PRODUCEN VOLTAJES ANORMALES DEL COMPLEJO QRS (p. 153)

La hipertrofia del corazón aumenta el voltaje del complejo QRS. Cuando la suma de los voltajes de las ondas QRS obtenidos con las tres derivaciones estándar es mayor de 4 milivoltios, se considera que hay un electrocardiograma de alto voltaje. La causa más común de complejos QRS de alto voltaje es la hipertrofia ventricular derecha o izquierda.

Las causas siguientes producen una disminución del voltaje del complejo QRS:

- *Corazones con infartos de miocardio antiguos,* y con la correspondiente disminución de la masa del músculo cardíaco. Esta causa también hace que la conducción de la onda a través del corazón sea más lenta y disminuye la cantidad de músculo que se despolariza al mismo tiempo. Por consiguiente, disminuye el voltaje QRS y se produce un alargamiento del complejo QRS.
- *Procesos alrededor del corazón que realmente producen un «cortocircuito» del potencial eléctrico cardíaco*. La *presencia de líquido en el pericardio* y *el derrame pleural,* producen corrientes alrededor del corazón y evitan que una gran parte del voltaje pueda alcanzar la superficie del cuerpo. El *enfisema pulmonar* también disminuye la conducción de los potenciales cardíacos debido al exceso de volumen de aire en los pulmones aísla al corazón.

Las causas siguientes producen un complejo QRS prolongado:

- La causa más común de extensión del complejo QRS es la *conducción prolongada* a través de los ventrículos. Esto se produce tanto en corazones hipertrofiados como dilatados, e incrementa la duración de las ondas QRS de 0.02 a 0.05 milisegundos, aproximadamente. En la Figura 12-1 se representa una onda QRS prolongada debida a una hipertrofia ventricular izquierda.
- *El bloqueo de los impulsos en el sistema de Purkinje* prolonga el complejo QRS debido a que se incrementa la duración de la despolarización ventricular en uno o en ambos ventrículos.

CORRIENTE DE LESIÓN (p. 155)

Diversas patologías hacen que una parte del corazón se mantenga *constantemente despolarizada,* y la corriente que se produce desde esta zona despolarizada hacia las zonas polarizadas del corazón se llama *corriente de lesión.* Algunas de las anomalías que producen una corriente de lesión son las siguientes:

- Traumatismos mecánicos.
- Procesos infecciosos que dañan las membranas del músculo cardíaco.
- Isquemia coronaria.

El eje de la corriente de lesión se puede determinar con un electrocardiograma. Cuando una parte del corazón está dañada y emite una corriente de lesión, el único momento en que el potencial del corazón es de cero es al final de la onda QRS, debido a que es en ese momento cuando todo el corazón está despolarizado (véase la Fig. 9-1). El eje de la corriente de lesión se determina del siguiente modo:

1. Primero *se determina el punto J*, que es el punto de potencial cero al final de la onda QRS.
2. *Se determina el nivel del segmento T-P* con respecto al punto J sobre las tres derivaciones estándar.
3. *Se dibujan los voltajes sobre las coordenadas de las tres derivaciones* para determinar el eje de la corriente de lesión, y se puede apreciar que el extremo negativo del vector apunta hacia la zona *dañada* de los ventrículos.

Con el electrocardiograma se pueden diagnosticar los infartos agudos de las paredes anterior y posterior. La corriente de lesión también es útil para determinar si un infarto se ha producido en la zona anterior o posterior del corazón. Si se encuentra un potencial de lesión negativo en una de las derivaciones precordiales, esto indica que este electrodo se encuentra en una zona con un fuerte potencial negativo y que la corriente de lesión se origina en la pared anterior de los ventrículos. Por el contrario, un segmento T-P positivo con respecto al punto J indica la existencia de un infarto en la pared ventricular posterior.

ALTERACIONES DE LA ONDA T (p. 159)

Normalmente, el ápice ventricular se repolariza antes que la base, y la onda T resultante tiene un eje eléctrico medio similar al de la onda QRS. Diversos trastornos alteran el eje eléctrico de la onda T, entre ellas las siguientes:

- *Durante el bloqueo de las ramas del haz, uno de los ventrículos se despolariza antes que el otro*. El primer ventrículo que se despolariza también es el que antes se repolariza, y esto produce una desviación del eje de la onda T. Por consiguiente, un bloqueo de la rama izquierda del haz produce una desviación del eje de la onda T hacia la derecha.
- Durante la prolongación de la despolarización del ápice del corazón, la base se repolariza antes que el ápice, y esto *invierte la onda T*. La causa más común de la despolarización prolongada es la *isquemia leve* del músculo cardíaco en el ápice de los ventrículos.

13

Arritmias cardíacas y su interpretación electrocardiográfica

Es frecuente que las patologías cardíacas no se deban a alteraciones del músculo cardíaco sino a trastornos del ritmo cardíaco. Las causas de las arritmias cardíacas pueden ser: 1) ritmos anormales del nódulo sinusal; 2) desplazamiento de la función de marcapasos desde el nódulo sinusal hasta otros puntos del corazón; 3) bloqueo de la transmisión del impulso cardíaco; 4) conducción de los impulsos cardíacos por vías anormales, y 5) generación espontánea de impulsos anómalos en cualquier parte del corazón.

■ RITMOS SINUSALES ANORMALES (p. 161)

La estimulación del marcapasos del corazón produce taquicardia. Se considera que hay un aumento del ritmo cardíaco, una *taquicardia*, cuando la frecuencia cardíaca es superior a los 100 latidos por minuto. Entre las causas que pueden originar una taquicardia sinusal se pueden citar:

- *Aumento de la temperatura corporal.*
- *Estimulación simpática del corazón,* lo que ocurre, por ejemplo, después de una pérdida de sangre importante, con la correspondiente disminución de la presión arterial, aumenta del ritmo de estimulación simpática debido al mecanismo barorreceptor. En estas circunstancias el ritmo cardíaco puede llegar hasta 150 ó 180 latidos por minuto.
- *Procesos cardíacos de origen tóxico* (por ejemplo, intoxicación digitálica).

La estimulación vagal del corazón produce una disminución del ritmo cardíaco. Se llama *bradicardia,* a la disminución del ritmo cardíaco por debajo de 60 latidos por minuto. La estimulación vagal disminuye el ritmo cardíaco debido a la inhibición producida por la liberación del transmisor parasimpático acetilcolina. En el *síndrome del seno carotídeo,* un trastorno arterioesclerótico, se produce una sensibilidad excesiva de los barorreceptores de las paredes arteriales. Debido a ello, un aumento de la presión externa sobre el cuello produce una placa aterosclerótica en el seno carotídeo que estimula los ba-

rorreceptores, lo que a su vez hace que aumente la estimulación vagal y aparezca la bradicardia.

RITMOS ANORMALES POR BLOQUEO DE LA CONDUCCIÓN DE LOS IMPULSOS (p. 162)

Es raro que el impulso del nódulo sinusal se bloquee antes de entrar en el músculo auricular, lo que se conoce como *bloqueo sinoauricular.* En estas circunstancias, la onda auricular P puede quedar ensombrecida por la onda QRS, y los ventrículos pueden adquirir un ritmo que normalmente se origina en el nódulo auriculoventricular (A-V).

El bloqueo A-V inhibe o bloquea totalmente los impulsos que se originan en el nódulo sinoauricular. Los trastornos que producen bloqueo A-V son los siguientes:

- *Isquemia del nódulo A-V o del haz A-V,* que ocurre cuando se produce una isquemia coronaria si la región afectada incluye al nódulo A-V o al haz A-V.
- *Compresión del haz A-V* por tejido cicatrizal o porciones calcificadas del corazón.
- *Inflamación del nódulo A-V o del haz A-V,* lo que puede deberse a una miocarditis, a la difteria o a la fiebre reumática.
- *Estimulación vagal muy intensa del corazón.*

Los tipos de bloqueo A-V son:

- *Bloqueo de primer grado. El intervalo P-R (o P-Q) aumenta* desde el valor normal de 0.16 segundos hasta aproximadamente 0.20 segundos en un corazón que está latiendo a un ritmo normal.
- *Bloqueo de segundo grado.* Cuando la transmisión a través de la unión A-V se retrasa lo suficiente para que la duración del *intervalo P-R sea de 0.25 a 0.45 segundos,* sólo algunos de los impulsos pasan hasta los ventrículos. Por consiguiente, las aurículas laten más rápidamente que los ventrículos y «faltan» latidos ventriculares.
- *Bloqueo de tercer grado.* Se produce un *bloqueo completo de la conexión A-V* y las ondas P y QRS se disocian. Como consecuencia, los ventrículos «escapan» del control debido al marcapasos sinoauricular. La patología en la que el bloqueo A-V aparece y desaparece se denomina *síndrome de Stokes-Adams.*

EXTRASÍSTOLES (p. 164)

La mayoría de las contracciones prematuras (*extrasístoles*) se deben a un *foco ectópico* que genera impulsos cardíacos anómalos. Las causas de los focos ectópicos son las siguientes:

- Isquemia local.
- Irritación del músculo cardíaco como consecuencia de la presión debida a una placa calcificada.
- Irritación de origen tóxico del nódulo A-V, del sistema de Purkinje o del miocardio causada por fármacos, la nicotina o la cafeína.

Los focos ectópicos pueden producir contracciones prematuras que se originan en las aurículas, en la unión A-V o en los ventrículos. Las consecuencias de las contracciones prematuras son las siguientes:

- *Contracción auricular prematura.* El intervalo P-R disminuye en una proporción que depende de lo alejado que esté el foco ectópico de la unión A-V. La contracción auricular prematura produce latidos ventriculares prematuros que pueden ir acompañados de *un déficit de pulso* si los ventrículos no tienen tiempo suficiente para llenarse de sangre.
- *Contracciones prematuras nodales o del haz A-V.* La onda P suele estar ausente en el electrocardiograma debido a que se superpone a la onda QRS.
- *Contracciones ventriculares prematuras (CVP$_s$).* El foco ectópico se origina en el ventrículo, y el complejo QRS suele estar prolongado debido a que los impulsos deben transmitirse por el músculo, por el que lo hacen a un ritmo mucho más lento que por el sistema de Purkinje. El voltaje QRS aumenta debido a que un lado del corazón se despolariza antes que el otro, causando un gran potencial eléctrico entre el músculo despolarizado y polarizado.

■ TAQUICARDIA PAROXÍSTICA (p. 166)

Se cree que la aparición de estos focos se debe a que las vías de reentrada actúan como zonas de autorreexcitación repetida. El ritmo rápido de estas zonas hace que se conviertan en nuevos marcapasos cardíacos. *Taquicardia paroxística* significa que el ritmo cardíaco aumenta en forma de crisis brusca y después de unos segundos, minutos u horas, vuelve a la normalidad. El tratamiento consiste en la administración de quinidina o de lidocaína, debido a que aumentan la permeabilidad del músculo cardíaco para el sodio y por tanto bloquean las descargas rítmicas de la zona excitable.

Hay dos tipos principales de taquicardia paroxística:

- *Taquicardia paroxística auricular.* Cuando el origen de la taquicardia está en la aurícula pero no está próximo al nódulo sinusal, puede producirse una onda P invertida debido a que la despolarización auricular se produce en dirección contraria a la normal. Cuando el ritmo anormal se origina en el nódulo A-V, las ondas P están enmascaradas o invertidas; este trastorno se conoce como *taquicardia supraventricular*.

- *Taquicardia paroxística ventricular.* Este tipo de taquicardia no suele aparecer salvo en presencia de una lesión isquémica ventricular grave y frecuentemente supone el principio de una fibrilación mortal.

FIBRILACIÓN VENTRICULAR (p. 166)

La fibrilación ventricular es la más grave de todas las arritmias cardíacas. Se produce cuando un impulso estimula primero una porción de los músculos ventriculares, luego otra distinta y finalmente se produce una autoestimulación. Esta estimulación hace que unas partes de los ventrículos se contraigan al mismo tiempo que otras se relajan. Por lo tanto, los impulsos se mueven alrededor del músculo cardíaco; este fenómeno también se denomina *movimiento circular*.

Movimientos circulares

Son la causa de la fibrilación ventricular. Cuando un impulso ha recorrido todo el ventrículo normal, finaliza debido a que todo ese músculo ventricular se encuentra en un período refractario. No obstante, hay tres condiciones que permiten que el impulso continúe moviéndose alrededor del corazón y que se inicie el movimiento circular.

- *Aumento del trayecto alrededor del ventrículo.* Cuando el impulso vuelve al punto en que se originó el estímulo, éste ya no se encontrará en período refractario y el impulso podrá seguir girando alrededor del corazón. Esto puede ocurrir más fácilmente en corazones dilatados, con alguna patología valvular o con alguna otra causa que tenga un trayecto largo de conducción.
- *Disminución de la velocidad de conducción.* Cuando el impulso se transmite lentamente alrededor del corazón, el músculo ya estimulado no se encontrará en período refractario y podrá estimularse de nuevo. Esto se produce frecuentemente en el sistema de Purkinje durante la isquemia del músculo cardíaco o cuando en la sangre hay una concentración de potasio muy alta.
- *Disminución del período refractario de los músculos.* Esto permite la estimulación repetitiva a medida que el impulso se mueve alrededor del corazón y se produce después de la administración de adrenalina o de la aplicación de estímulos eléctricos repetidos.

La *desfibrilación* del corazón, fundamentalmente, hace que todas las partes de los ventrículos entren en período refractario. Clínicamente, el corazón se puede desfibrilar mediante la aplicación directa de una corriente de alto voltaje en el tórax usando electrodos colocados a ambos lados del corazón.

FIBRILACIÓN AURICULAR (p. 169)

Debido a que las aurículas y los ventrículos están aislados entre sí, se puede producir una fibrilación ventricular sin que ocurra una fibrilación auricular, y puede haber fibrilación auricular sin fibrilación ventricular. Las causas de la fibrilación auricular son las mismas que las de la fibrilación ventricular. Una causa frecuente de fibrilación auricular es el aumento de tamaño de las aurículas como consecuencia de patologías de las válvulas cardíacas. Si se produce una fibrilación, las aurículas no bombean y la eficacia del bombeo ventricular disminuye entre un 20 y un 30 %. Una persona puede vivir durante años con una fibrilación auricular, aunque con una cierta debilidad cardíaca.

El *aleteo auricular* se diferencia de la fibrilación auricular en que un gran frente de una sola onda da vueltas alrededor de las aurículas. Por ello, las aurículas se contraen a un ritmo de 250 a 300 veces por minuto; debido a que unas zonas de las aurículas se contraen mientras otras se relajan, la cantidad de sangre que se bombea es pequeña.

UNIDAD

IV

La circulación

14. Panorámica de la circulación; física médica de la presión, el flujo y la resistencia
15. Distensibilidad vascular y funciones de los sistemas arterial y venoso
16. La microcirculación y el sistema linfático: Intercambio de líquido capilar, líquido intersticial y flujo linfático
17. Control local del flujo sanguíneo por los tejidos y regulación humoral
18. Regulación nerviosa de la circulación y control rápido de la presión arterial
19. Papel dominante de los riñones en la regulación a largo plazo de la presión arterial y en la hipertensión: El sistema integrado de control de la presión
20. Gasto cardíaco, retorno venoso y su regulación

21. Flujo sanguíneo muscular y gasto cardíaco durante el ejercicio; la circulación coronaria y la cardiopatía isquémica
22. Insuficiencia cardíaca
23. Válvulas cardíacas y tonos cardíacos. Dinámica de las valvulopatías y cardiopatías congénitas
24. Shock circulatorio y fisiología de su tratamiento

14

Panorámica de la circulación; física médica de la presión, el flujo y la resistencia

La función principal de la circulación es satisfacer las necesidades de los tejidos mediante el transporte de nutrientes hasta ellos, llevándose los productos de desecho, llevando hormonas de una parte del cuerpo a otra y, en general, manteniendo las condiciones homeostáticas en los líquidos tisulares para una supervivencia y función óptimas de las células.

La circulación está dividida en *circulación pulmonar*, que provee los pulmones, y *circulación sistémica*, que provee al resto de los tejidos del cuerpo. Las partes funcionales de la circulación son:

- Las *arterias*, que transportan sangre a una presión elevada hasta los tejidos, poseen unas paredes vasculares fuertes y un flujo sanguíneo rápido.
- Las *arteriolas*, que son las últimas ramificaciones del sistema arterial y que actúan como válvulas de control a través de las cuales la sangre se libera a los capilares; estos vasos tienen paredes musculares fuertes que pueden constreñirse o dilatarse, lo que permite que puedan alterar en gran medida el flujo sanguíneo que llega hasta los capilares, para responder de esta forma a las necesidades cambiantes de los tejidos.
- Los *capilares*, a través de los cuales se produce el intercambio de líquidos, nutrientes y otras sustancias entre la sangre y el líquido intersticial; tienen las paredes delgadas y son muy permeables a las moléculas pequeñas.
- Las *vénulas*, que recogen la sangre procedente de los capilares y se van reuniendo gradualmente para formar venas cada vez mayores.
- Las *venas*, que actúan como vías para el transporte de la sangre desde los tejidos hasta el corazón; las venas también sirven como reservorios para la sangre y tiene las paredes delgadas, una presión baja y un flujo sanguíneo rápido.

El sistema circulatorio es un sistema cerrado. La contracción de la mitad izquierda del corazón impulsa la sangre hacia el circuito sistémico, a través de la aorta, que desemboca

en arterias de menor calibre, éstas en las arteriolas y, finalmente, en los capilares. Debido a que los vasos sanguíneos son distendibles, cada contracción del corazón hace que los vasos se distiendan; durante la relajación del corazón, los vasos recuperan elásticamente su tamaño original, lo que permite que el flujo hacia los tejidos sea continuo, incluso entre los latidos del corazón. La sangre que abandona los tejidos entra en las vénulas y entonces fluye hacia venas de tamaño cada vez mayor, por las que la sangre termina llegando a la mitad derecha del corazón.

La mitad derecha del corazón bombea a continuación la sangre hacia la arteria pulmonar, las pequeñas arterias, las arteriolas y los capilares, en los que se produce el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre la sangre y los tejidos. Desde los capilares pulmonares la sangre pasa a las vénulas y de éstas, a las grandes venas que terminan desembocando en la aurícula izquierda y antes de bombearse el ventrículo izquierdo, de nuevo hacia la circulación sistémica.

Debido a que la sangre fluye dando vueltas, una y otra vez, por los mismos vasos, cualquier cambio del flujo en una parte del sistema modifica temporalmente el flujo en otras partes. Por ejemplo, una fuerte constricción de las arterias en la circulación sistémica puede reducir temporalmente el gasto cardíaco total, en cuyo caso el flujo sanguíneo hacia los pulmones disminuirá de manera similar a como lo haga el flujo a través de la circulación sistémica.

Otra característica de la circulación es que una constricción brusca de un vaso sanguíneo siempre debe ir acompañada de la correspondiente dilatación en otra parte de la circulación, debido a que el volumen sanguíneo no puede variar rápidamente y a que la sangre no se puede comprimir. Así, una constricción fuerte de las venas de la circulación sistémica hace que la sangre se desplace hacia el corazón, haciendo que éste se dilate y que la fuerza del bombeo aumente. Este es uno de los mecanismos por los que se regula el gasto cardíaco. Cuando se produce una constricción duradera de una parte del sistema circulatorio, se pueden producir cambios en el volumen sanguíneo total, mediante intercambio con el líquido intersticial o mediante cambios de la excreción de líquidos por parte de los riñones.

La mayor parte del volumen sanguíneo se encuentra en las venas de la circulación sistémica. Aproximadamente el 84 % del volumen sanguíneo total se encuentra en la circulación sistémica, con el 64 % en las venas, el 13 % en las arterias y el 7 % en las arteriolas y los capilares. El corazón contiene alrededor de otro 7 % y los vasos pulmonares contienen el 9 % del volumen sanguíneo.

La velocidad del flujo sanguíneo es inversamente proporcional al área de la sección transversal de los vasos. Debido a que por cada segmento del sistema circulatorio fluye aproximadamente el mismo volumen de sangre, en los vasos con mayor área transversal total, como los capilares, la velocidad del flujo snguíneo es más lenta. Las áreas transversales totales aproximadas de cada tipo de vasos sanguíneos son las siguientes:

	cm^2
Aorta	2.5
Arterias pequeñas	20
Arteriolas	40
Capilares	2500
Vénulas	250
Venas pequeñas	80
Vena cava	8

Así, en condiciones de reposo, la velocidad del flujo sanguíneo en los capilares es de sólo 1/1000 de la velocidad de flujo en la aorta.

La presión es distinta en las diferentes partes del sistema circulatorio. Debido a que la acción de bombeo del corazón es de tipo pulsátil, la presión arterial en la aorta sube hasta un valor máximo, la *presión sistólica*, durante la sístole, y disminuye hasta un valor mínimo, la *presión diastólica*, al final de la diástole. En el adulto normal, la presión sistólica es, aproximadamente, de 120 mm Hg y la diastólica de 80 mm Hg. Esto se escribe normalmente 120/80 mm Hg. La diferencia entre la presión sistólica y la presión diastólica se llama *presión del pulso* (120 − 80 = 40 mm Hg). A medida que la sangre fluye por la circulación sistémica, la presión va disminuyendo progresivamente hasta ser de aproximadamente 0 mm Hg en el momento en que llega al extremo de la vena cava, en la aurícula derecha del corazón.

La presión en los capilares sistémicos varía entre 35 mm Hg, cerca del extremo arteriolar, y 10 mm Hg, cerca del extremo venoso, siendo el promedio funcional de la presión capilar de unos 17 mm Hg.

Las presiones en la circulación pulmonar son mucho menores que en la circulación sistémica. La presión en las arterias pulmonares también es pulsátil, pero la presión sistólica es de unos 25 mm Hg y la diastólica es de 8 mm Hg, con una presión arterial pulmonar media de sólo 16 mm Hg. La presión capilar pulmonar promedio es de sólo 8 mm Hg, aunque el flujo sanguíneo total a través de los pulmones es el mismo que en la circulación sistémica, lo que se debe a la menor resistencia vascular de los vasos sanguíneos pulmonares.

■ TEORÍA BÁSICA DE LA FUNCIÓN CIRCULATORIA

(p. 177)

Los detalles de la función circulatoria son complejos y se describen más adelante, pero hay tres principios básicos que subyacen a las principales funciones del sistema circulatorio; son los siguientes:

- *El flujo sanguíneo que llega a cada tejido está controlado, de forma muy precisa, en función de las necesidades de cada*

uno de ellos. Cuando los tejidos están activos, necesitan mucho más riego sanguíneo que cuando están en reposo, en ocasiones hasta 20 veces más. Los microvasos de cada tejido comprueban, de manera continua, las necesidades tisulares y controlan que el flujo sanguíneo local tenga el nivel requerido para la actividad tisular. Ciertos mecanismos nerviosos y hormonales proporcionan un control adicional del flujo sanguíneo tisular.

- *El gasto cardíaco es igual a la suma de todos los flujos tisulares locales.* Una vez que la sangre ha recorrido un tejido, inmediatamente vuelve por las venas hasta el corazón. El corazón responde a este retorno venoso bombeando casi toda la sangre que le llega, de manera prácticamente inmediata, de vuelta a las arterias. En este sentido, el corazón responde a las necesidades de los tejidos, aunque algunas veces necesita ayudas, en forma de estímulos nerviosos, para bombear las cantidades de sangre que necesitan los tejidos.
- *En la mayoría de los casos, la presión arterial está controlada independientemente del flujo sanguíneo local y del control del gasto cardíaco.* El sistema circulatorio está dotado de un sistema muy extenso para controlar la presión arterial. Si la presión arterial se reduce por debajo de un nivel normal, un frente de reflejos nerviosos provoca una serie de cambios circulatorios, que hacen que la presión suba hasta un nivel normal, entre ellos, el aumento de la fuerza de bombeo del corazón, la contracción de los grandes reservorios venosos para proporcionar más sangre al corazón, y la contracción generalizada de la mayor parte de las arteriolas de todo el cuerpo. Más a la larga, los riñones desempeñan un importante papel adicional al secretar hormonas que controlan la presión y regulando el volumen sanguíneo.

■ INTERRELACIONES ENTRE LA PRESIÓN, EL FLUJO Y LA RESISTENCIA (p. 178)

El flujo sanguíneo a través de un vaso depende del gradiente de presión y de la resistencia vascular. El flujo sanguíneo a través de un vaso puede calcularse mediante la fórmula $Q = \Delta P/R$, en la que Q es el flujo sanguíneo, ΔP es la diferencia de presión entre los dos extremos del vaso, y R es la resistencia vascular. Obsérvese que es la *diferencia de presión* entre los dos extremos del vaso, y no la presión absoluta en ese vaso, la que proporciona la fuerza conductora del flujo. Por ejemplo, si la presión en los dos extremos de un vaso fuese de 100 mm Hg, no habría flujo a pesar de haber una presión alta.

Debido a la enorme importancia de la relación entre la presión, el flujo y la resistencia, el lector debe familiarizarse con otras dos formas de expresar dicha relación: $\Delta P = Q \times R$ y $R = \Delta P/Q$. Habitualmente, la presión sanguínea se expresa en milí-

metros de mercurio (mm Hg), el flujo sanguíneo en mililitros por minuto (mL/mim) y la resistencia vascular en mm Hg/min. En la circulación pulmonar, el gradiente de presión es mucho menor que en la circulación sistémica, mientras que el flujo sanguíneo es igual en ambos; *por consiguiente, la resistencia vascular pulmonar total es mucho menor que la resistencia vascular sistémica.*

El diámetro de los vasos tiene una enorme influencia sobre la resistencia al flujo sanguíneo: Ley de Poiseuille. Según la *teoría de Poiseuille,* la resistencia vascular es directamente proporcional a la viscosidad de la sangre y a la longitud del vaso en cuestión, e inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio de dicho vaso:

$$\text{Resistencia } \alpha \ \frac{(\text{Constante} \times \text{Viscosidad} \times \text{Longitud})}{\text{Radio}^4}$$

La disminución del radio de los vasos sanguíneos aumenta enormemente la resistencia vascular. Ya que la resistencia vascular es inversamente proporcional a la *cuarta potencia* del radio, incluso pequeñas variaciones del radio pueden producir grandes cambios de la resistencia. Por ejemplo, si el radio de un vaso pasa de 1 a 2 (se duplica el radio normal), la resistencia puede disminuir hasta ser 1/16 de la normal ($1/2^4$) y el flujo puede aumentar hasta 16 veces el normal, siempre que el gradiente de presión no varíe. Los vasos circulatorios pequeños tienen la mayor resistencia, mientras que los vasos grandes tienen muy poca resistencia al flujo sanguíneo.

Cuando los vasos sanguíneos se disponen en paralelo, como ocurre en la circulación sistémica, en la que los diferentes órganos están regados por una arteria que se ramifica para dar muchos vasos, la resistencia total puede expresarse de la siguiente forma:

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \cdots \frac{1}{R_n}$$

donde R_1, R_2 y R_n son las resistencias de los diferentes lechos vasculares de la circulación. La resistencia total es menor que la resistencia de cada lecho vascular.

Cuando los vasos sanguíneos se disponen en serie, como ocurre en los tejidos, en los que la sangre pasa sucesivamente por las arterias, las arteriolas, los capilares y las venas, la resistencia total es la suma de las distintas resistencias, es decir:

$$R_{total} = R_1 + R_2 + \cdots R_n$$

donde R_1, R_2 y R_n son las resistencias de los diferentes vasos sanguíneos situados en serie en un tejido.

La *conductancia* es una medida de la facilidad con que la sangre puede fluir por un vaso, y es la inversa de la resistencia: *Conductancia = 1/Resistencia.*

El aumento del hematócrito y el aumento de la viscosidad aumentan la resistencia vascular y reducen el flujo sanguíneo. Cuanto mayor sea la viscosidad de la sangre, menor es su flujo por un vaso, siempre que los demás factores se mantengan constantes. La viscosidad normal de la sangre es aproximadamente tres veces mayor que la del agua. El principal factor que hace que la sangre sea tan viscosa es que tiene un gran número de eritrocitos en suspensión, cada uno de los cuales ejerce una fuerza de fricción contra las células adyacentes y contra las paredes del vaso sanguíneo por el que se mueven.

El porcentaje de la sangre que corresponde a las células se llama *hematócrito*, y normalmente es alrededor de 40; esto indica que alrededor del 40 % de la sangre son células y el resto es plasma. Cuanto mayor es el porcentaje de células en la sangre, esto es cuanto mayor es el hematócrito, mayor es la viscosidad de la sangre y, por lo tanto, mayor es la resistencia del flujo sanguíneo.

15

Distensibilidad vascular y funciones de los sistemas arterial y venoso

■ DISTENSIBILIDAD VASCULAR (p. 185)

La distensibilidad de las arterias permite que éstas se adapten al gasto cardíaco pulsátil y que promedien los pulsos de presión; esta propiedad hace que el flujo sanguíneo a través de los vasos más delgados de los tejidos sea suave y continuo. Las venas son aún más distensibles que las arterias, lo que permite que en ellas se pueda almacenar una gran cantidad de sangre que puede movilizarse para cubrir las necesidades. Por término medio, en la circulación sistémica, las venas son ocho veces más distensibles que las arterias. En la circulación pulmonar, la distensibilidad de las venas es parecida a la de las venas de la circulación sistémica. Sin embargo, las arterias de los pulmones son más distensibles que las de la circulación sistémica.

Normalmente, la distensibilidad vascular se expresa de la siguiente forma:

$$\text{Distensibilidad vascular} = \frac{\text{Aumento del volumen}}{\text{Aumento de la presión} \times \text{Volumen original}}$$

La *adaptabilidad (capacitancia) vascular* es la cantidad de sangre total que puede almacenarse en una parte dada del sistema circulatorio por cada mm Hg de presión, y se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Capacitancia vascular} = \frac{\text{Aumento del volumen}}{\text{Aumento de la presión}}$$

Cuanto mayor sea la capacitancia de un vaso, más fácilmente puede distenderse debido a la presión. La capacitancia se relaciona con la distensibilidad según la expresión:

$$\text{Capacitancia} = \text{Distensibilidad} \times \text{Volumen}$$

La capacitancia de una vena de la circulación sistémica es, aproximadamente, 24 veces más grande que la de la correspondiente arteria, debido a que es alrededor de ocho veces más distensible, y a que tiene un volumen tres veces mayor (8 × 3 = = 24).

Los estímulos nerviosos simpáticos disminuyen la capacitancia vascular. La estimulación simpática aumenta el tono muscular de las venas y las arterias, que hace que se desplace hacia el corazón un mayor volumen de sangre, lo que a su vez es un importante método que utiliza el cuerpo para aumentar la fuerza de bombeo. Por ejemplo, cuando se produce una hemorragia, el aumento simpático del tono de los vasos, sobre todo el de las venas, reduce el tamaño de los vasos, de manera que la circulación puede continuar, casi con normalidad, incluso cuando se ha perdido hasta un 25 % del volumen sanguíneo total.

Los vasos expuestos a un aumento de volumen, primero mostrarán un gran aumento de presión, pero el estiramiento retrasado de las paredes vasculares permite que la presión vuelva a valores normales. Este fenómeno se conoce como *«capacitancia retrasada»* o *«tensión-relajación»*. La capacitancia retrasada es un valioso mecanismo por el que el sistema circulatorio puede acomodar cantidades extra de sangre, cuando es necesario, como sucede tras una transfusión demasiado grande. La capacitancia retrasada inversa permite que el sistema circulatorio se reajuste a sí mismo, en minutos o en horas, tras una reducción del volumen sanguíneo producida por una hemorragia grave.

■ PULSACIONES DE LA PRESIÓN ARTERIAL (p. 187)

Con cada latido del corazón, una nueva oleada de sangre llena las arterias. Si no fuese por la distensibilidad del sistema arterial, la sangre sólo fluiría por los tejidos durante la sístole cardíaca y no durante la diástole. La combinación de la distensibilidad de las arterias y su resistencia al flujo sanguíneo, reduce las pulsaciones de presión hasta casi desaparecer en el momento en que la sangre llega a los capilares, lo que permite que el flujo sanguíneo tisular sea continuo en lugar de pulsátil.

En el adulto joven, la presión en el punto máximo de cada pulso, la *presión sistólica,* normalmente es de unos 120 mm Hg, y en el punto mínimo, la *presión diastólica*, es de unos 80 mm Hg. La diferencia entre estas dos presiones, aproximadamente 40 mm Hg, se llama *presión del pulso.*

Los dos factores más importantes que pueden *incrementar* la presión del pulso son: 1) el *aumento del gasto cardíaco*, la cantidad de sangre que se bombea en la aorta con cada latido cardíaco, y 2) la *disminución de la capacitancia arterial*. Puede producirse una disminución de la capacitancia arterial cuando las arterias se «endurecen» con la edad o con la *arte-*

riosclerosis. Varias enfermedades circulatorias producen contornos anormales de la presión del pulso.

- En la *estenosis aórtica,* la presión del pulso está muy reducida por la disminución del flujo sanguíneo que sale por la válvula aórtica estenosada.
- En la *persistencia del conducto arterial*, parte de la sangre que se bombea hacia la aorta fluye inmediatamente, a través del conducto arterial abierto, hacia la arteria pulmonar, lo que hace que la presión diastólica se reduzca mucho antes del siguiente latido cardíaco y, por tanto, que aumente la presión del pulso.
- En la *insuficiencia aórtica,* la válvula aórtica está ausente o funciona mal. Después de cada latido, la sangre que entra en la aorta inmediatamente realiza un reflujo retrógrado hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole; como consecuencia, la presión aórtica entre dos latidos consecutivos se reduce mucho y, por tanto, aumenta la presión del pulso.

Los pulsos de presión se amortiguan en los vasos de menor calibre. La presión de las pulsaciones en la aorta va disminuyendo progresivamente (se va amortiguando) por: 1) la resistencia al movimiento de la sangre por los vasos, y 2) la capacitancia de los vasos. La resistencia amortigua las pulsaciones debido a que una pequeña cantidad debe fluir hacia delante para distender el siguiente tramo de vaso; cuanto mayor sea la resistencia, más difícil es que ocurra esto. La capacitancia amortigua las pulsaciones debido a que cuanto mayor sea la capacitancia de un vaso, se necesita más cantidad de sangre para aumentar la presión. El grado de amortiguamiento de las pulsaciones arteriales es directamente proporcional al producto de la resistencia y la capacitancia.

La presión sanguínea puede medirse indirectamente mediante el método auscultatorio. Con este método se sitúa un estetoscopio sobre un vaso, por ejemplo la arteria antecubital, y se infla un manguito de presión arterial rodeando la zona proximal superior de ese brazo. Mientras la presión del manguito no es lo suficientemente grande como para colapsar el vaso, no se pueden escuchar sonidos con el estetoscopio aunque la sangre dentro de la arteria fluya de manera pulsátil. Cuando la presión del manguito es lo suficientemente elevada como para colapsar la arteria durante una parte del ciclo de presión arterial, se escucha un sonido con cada pulsación; estos sonidos se llaman *ruidos de Korotkoff.*

Para determinar la presión sanguínea mediante el método auscultatorio, primero se eleva la presión del manguito bien por encima de la presión arterial sistólica. Mientras la presión del manguito sea mayor que la presión sistólica, la arteria braquial se mantendrá colapsada y la sangre no podrá llegar al tramo distal de la arteria durante ninguna parte del ciclo cardíaco; por consiguiente, no se podrán oír los ruidos de Korot-

koff. En el momento en que la presión del manguito sea menor que la presión sistólica, la sangre empieza a fluir por la arteria por debajo del manguito durante los máximos de presión sistólica, y se empiezan a oír *ruidos de golpeteo* en la arteria antecubital, sincrónicos con el latido cardíaco. En el momento en que se oyen estos sonidos, la presión indicada por el manómetro conectado al manguito es aproximadamente igual a la presión sistólica.

A medida que la presión del manguito sigue disminuyendo, los ruidos de Korotkoff cambian de calidad y se convierten en sonidos rítmicos y ásperos. Finalmente, cuando la presión del manguito se reduce hasta igualar la presión diastólica, la arteria ya no se colapsa durante las diástoles; los ruidos cambian bruscamente y adquieren un carácter sordo y después suelen desaparecer totalmente, cuando la presión del manguito se baja otros 5 a 10 milímetros. Cuando los ruidos de Korotkoff cambian a un carácter sordo, la presión marcada por el manómetro es aproximadamente igual a la presión diastólica.

La presión arterial media puede calcularse en función de las presiones sistólica y diastólica obtenidas mediante el método auscultatorio de la siguiente manera: Presión arterial media = 2/3 Presión diastólica + 1/3 Presión sistólica. Por término medio, para los adultos jóvenes, la presión arterial media es, aproximadamente, $(2/3 \times 80 \text{ mm Hg}) + (1/3 \times 120 \text{ mm Hg}) = 93.3 \text{ mm Hg}$.

■ LAS VENAS Y SUS FUNCIONES (p. 190)

Como ya se ha indicado, las venas son capaces de constreñirse y de aumentar de tamaño y, por tanto, pueden almacenar cantidades más o menos grandes de sangre, lo que hace que dicha sangre esté disponible cuando se necesita en otra parte del sistema circulatorio. Las venas también propulsan la sangre hacia delante mediante una «bomba venosa» y, además, ayudan a regular el gasto cardíaco.

Presiones venosas: Relación con la presión auricular derecha (presión venosa central) y las presiones venosas periféricas. Ya que la sangre procedente de las venas sistémicas fluye hacia el interior de la aurícula derecha, cualquier causa que afecte a la presión auricular derecha, normalmente también afectará a la presión venosa en todas las partes del cuerpo. *La presión de la aurícula derecha está regulada por un equilibrio entre la capacidad del corazón para bombear sangre desde la aurícula derecha y la tendencia de la sangre para fluir desde los vasos periféricos de vuelta hacia el interior de dicha aurícula.*

La presión auricular derecha normal es alrededor de 0 mm Hg, pero puede aumentar hasta 20 ó 30 mm Hg en condiciones anormales, como ocurre con una insuficiencia cardíaca grave o tras una transfusión masiva.

Los aumentos de la resistencia venosa pueden incrementar la presión venosa periférica. Cuando las venas grandes están distendidas ofrecen poca resistencia al flujo sanguíneo. No obstante, muchas de las grandes venas que entran en el tórax, están comprimidas por los tejidos que las rodean, de manera que están, al menos parcialmente, colapsadas o tienen una sección algo ovalada. Por estas razones, las grandes venas normalmente presentan una resistencia considerable al flujo sanguíneo y, por esto, la presión en las venas periféricas suele ser de 4 a 7 mm Hg mayor que la presión auricular derecha. La obstrucción parcial de una vena grande hace que aumente, de manera significativa, la presión venosa periférica en la zona distal respecto a la obstrucción.

Los aumentos de la presión auricular derecha incrementan la presión venosa periférica. Cuando la presión auricular derecha se eleva por encima de su valor normal de 0 mm Hg, la sangre empieza a fluir hacia atrás, hacia las grandes venas y a abrirlas. Las presiones de las venas periféricas no aumentan hasta que todos los tramos colapsados situados entre las venas periféricas y las grandes venas centrales se han abierto, lo que suele producirse cuando la presión auricular derecha aumenta unos 4 a 6 mm Hg. Cuando la presión auricular derecha aumenta aún más, como sucede en una insuficiencia cardíaca grave, se produce el correspondiente incremento de la presión venosa periférica.

La fuerza de la gravedad afecta a la presión venosa. En cualquier depósito de agua, la presión sobre su superficie es igual a la presión atmosférica, pero se va incrementando en 1 mm Hg por cada 13.6 mm de aumento de profundidad. Esta presión se debe al peso del agua y, por tanto, se llama *presión hidrostática o presión gravitatoria.*

En el sistema circulatorio también aparece una presión hidrostática gravitatoria debida al peso de la sangre contenida en los vasos. En una persona adulta situada de pie y absolutamente inmóvil, la presión en las venas de los pies es de aproximadamente +90 mm Hg, lo que se debe al peso hidrostático de la sangre del interior de las venas entre el corazón y los pies.

Las válvulas de las venas y la «bomba venosa» influyen en la presión venosa. Si no fuera por las válvulas de las venas, el efecto de la presión gravitatoria en los pies sería de alrededor de +90 mm Hg en el adulto de pie. Sin embargo, cada vez que se estiran los músculos y se mueven las piernas, se comprimen las venas situadas en los músculos o junto a éstos, lo que hace que se exprima la sangre fuera de las venas.

Las válvulas de las venas están dispuestas de tal manera que el flujo sanguíneo sólo se puede producir en dirección al corazón. Por tanto, cada vez que una persona mueve las piernas o tensa sus músculos, se impulsa una cierta cantidad de sangre hacia el corazón y se reduce la presión en las venas. Este sistema de bombeo se conoce como «bomba venosa» o «bomba muscular» y mantiene la presión venosa en los pies de una persona que esté caminando próxima a 25 mm Hg.

No obstante, si una persona se mantiene de pie y totalmente inmóvil, la bomba venosa no actúa y la presión venosa sube rápidamente hasta alcanzar el valor total de la presión hidrostática, es decir, hasta 90 mm Hg. Si las válvulas del sistema venoso se vuelven «incompetentes» o cuando incluso llegan a destruirse, también se produce una disminución de la efectividad del bombeo venoso. Cuando las válvulas se hacen incompetentes, según aumenta la presión en las venas de las piernas, más se incrementa el calibre de dichas venas y finalmente desaparece por completo la función de las válvulas. Cuando sucede esto, la persona tiene unas *venas varicosas,* y la presión venosa y la capilar se elevan mucho, lo que provoca una salida de líquido desde los capilares y el correspondiente edema cuando estas personas están de pie.

Las venas actúan como reservorios de sangre. Normalmente, más del 60 % de toda la sangre del sistema circulatorio está contenida en las venas. Por esta razón y debido a que las venas tienen una gran capacitancia, el sistema venoso actúa como reservorio de sangre para la circulación. Así, cuando se pierde sangre del cuerpo, la activación del sistema nervioso simpático hace que las venas se constriñan y esto, a su vez, hace que se recupere gran parte de la «debilidad» del sistema circulatorio causada por la pérdida de sangre.

Algunas partes del sistema circulatorio tienen una capacitancia tan alta que actúan como reservorios de sangre especialmente importantes. Entre ellos se pueden destacar: 1) el *bazo*, que algunas veces puede reducir su tamaño lo suficiente como para liberar hasta 100 mililitros de sangre de este reservorio circulatorio; 2) el *hígado*, cuyos senos pueden liberar varios cientos de mililitros de sangre al resto de la circulación; 3) las *grandes venas abdominales*, que pueden contribuir hasta con 300 mililitros de sangre, y 4) el *plexo venoso subcutáneo*, que también puede aportar varios cientos de mililitros de sangre.

16

La microcirculación y el sistema linfático: Intercambio de líquido capilar, líquido intersticial y flujo linfático

La función principal de la circulación, que es el transporte de nutrientes hasta los tejidos y la eliminación de los productos de desecho de éstos, se produce en los capilares. Los capilares sólo tienen una capa de células endoteliales muy permeables, lo que permite un rápido intercambio de nutrientes y productos celulares de desecho entre los tejidos y la sangre circulante. Aproximadamente unos 10 000 millones de capilares, con una superficie total de unos 500 a 700 metros cuadrados (aproximadamente la octava parte de un campo de fútbol) son los que realizan esta función en el cuerpo.

Estructura de la microcirculación. La sangre llega hasta los capilares por una *arteriola* y sale de ellos por una vénula. La sangre que llega por la arteriola pasa a unas *metarteriolas,* que son vasos intermedios entre las arteriolas y los capilares. Las arteriolas están muy muscularizadas y realizan una importante función de control del flujo sanguíneo hacia los tejidos. Las metarteriolas carecen de una capa continua de músculos lisos, pero tienen fibras musculares lisas circulares, dispuestas a intervalos regulares, que forman los llamados *esfínteres precapilares*. La contracción de la musculatura de estos esfínteres puede abrir o cerrar la entrada al capilar.

Esta disposición de la microcirculación no está presente en todas las partes del cuerpo, pero otras disposiciones similares cumplen los mismos propósitos. Tanto las metarteriolas como las arteriolas están en contacto íntimo con los tejidos a los que irrigan, y las condiciones locales, como los cambios de la concentración de nutrientes o de los productos metabólicos de desecho, pueden tener efectos directos sobre estos vasos para el control del flujo sanguíneo local.

La pared del capilar es muy fina y está formada por una capa monoestratificada de células endoteliales. Los capilares también son muy porosos y, por cada centímetro cuadrado de superficie capilar poseen varios millones de hendiduras, o

poros, entre las células que constituyen sus paredes (el tamaño de estos poros es de unos 8 nanómetros). Debido a la gran permeabilidad de los capilares para la mayoría de los solutos y a su enorme área superficial, a medida que la sangre fluye hacia los capilares, a través de estos poros, se difunden grandes cantidades de sustancias disueltas en ambas direcciones. Por ello, casi todas las sustancias disueltas en el plasma, excepto las proteínas plasmáticas, se mezclan continuamente con el líquido intersticial.

La sangre fluye de manera intermitente por los capilares, un fenómeno llamado «vasomotilidad». En muchos tejidos, la sangre no fluye por los capilares de forma continua sino intermitente cada pocos segundos. La causa de esta intermitencia es la contracción de las *metarteriolas* y de los *esfínteres precapilares*, lo que depende, principalmente, de la concentración de *oxígeno* y de la cantidad *de productos de desecho del metabolismo tisular*. Cuando la concentración de oxígeno en un tejido es baja, como ocurre debido al aumento de la utilización de él, se producen más períodos de flujo sanguíneo y, además, son más largos, lo que permite que la sangre suministre más oxígeno y nutrientes a los tejidos.

■ INTERCAMBIO DE NUTRIENTES Y DE OTRAS SUSTANCIAS ENTRE LA SANGRE Y EL LÍQUIDO INTERSTICIAL (p. 199)

Cuantitativamente, la difusión es el procedimiento más importante para la transferencia de sustancias entre el plasma y el líquido intersticial. A medida que la sangre recorre un capilar, un número enorme de moléculas de agua y de sustancias disueltas difunden, en ambos sentidos, a través de su pared, posibilitando una mezcla continua entre el líquido intersticial y el plasma. Las sustancias liposolubles, como el oxígeno y el dióxido de carbono, pueden difundir directamente a través de las membranas celulares, sin tener que hacerlo a través de los poros de éstas. Las sustancias hidrosolubles, como la glucosa y los electrólitos, sólo difunden a través de los poros intercelulares de la membrana de los capilares. La velocidad de la difusión de la mayoría de los solutos es tan grande que las células situadas a una distancia de 50 micrómetros de los capilares pueden recibir cantidades adecuadas de nutrientes.

Los tres factores principales que afectan a la velocidad de difusión a través de las paredes de los capilares son:

1. *El tamaño de los poros de los capilares*; en la mayoría de los capilares, el tamaño de los poros es de 6 a 7 nanómetros. Los poros de algunas membranas capilares como los sinusoides capilares hepáticos son mucho mayores y, por tanto, son mucho más permeables a las sustancias disueltas en el plasma.

2. *El tamaño molecular de las sustancias que difunden* el agua y la mayor parte de los electrólitos, como el sodio y el cloruro, tienen un tamaño molecular menor que los poros, lo que permite que difundan rápidamente a través de las paredes de los capilares. Sin embargo, las proteínas plasmáticas tienen un tamaño molecular algo mayor que los poros, lo que dificulta su difusión.
3. *La diferencia de concentración de la sustancia a ambos lados de la membrana;* cuanto mayor sea el gradiente de concentración de una sustancia a ambos lados de la membrana capilar, mayor será su velocidad de difusión en una de las direcciones, a través de la membrana. Normalmente, la concentración de oxígeno en la sangre es mayor que en el líquido intersticial, lo que permite que se muevan grandes cantidades de oxígeno desde la sangre hacia los tejidos. Por el contrario, las concentraciones de los productos metabólicos de desecho son mayores en los tejidos que en la sangre, lo que hace que se desplacen hacia ésta y sean eliminados de los tejidos.

■
EL INTERSTICIO Y EL LÍQUIDO INTERSTICIAL (p. 200)

Alrededor de la sexta parte del cuerpo corresponde a los espacios que hay entre las células, que en conjunto forman lo que se llama el *intersticio*. El líquido que hay en estos espacios es el *líquido intersticial.* El intersticio tiene dos tipos principales de estructuras sólidas: 1) *haces de fibras de colágeno*, y 2) *filamentos de proteoglucano*. El colágeno proporciona a los tejidos la mayor parte de su resistencia a la tensión, mientras que los filamentos de proteoglucano, compuestos principalmente por *ácido hialurónico,* son muy finos y forman una maraña de filamentos reticulares muy finos, en ocasiones llamada «masa en cepillo».

El «gel» del intersticio está formado por los filamentos de proteoglucano y el líquido retenido. El líquido intersticial deriva de la filtración y difusión desde los capilares y contiene casi los mismos componentes que el plasma, salvo que tiene una menor concentración de proteínas. El líquido intersticial se encuentra retenido, principalmente, en los pequeñísimos espacios que hay entre los filamentos de proteoglucano y tiene las características de un *gel*.

Debido a la gran cantidad de filamentos de proteoglucano, el líquido no puede fluir fácilmente a través del gel tisular. En lugar de esto, básicamente, *difunden* a través del gel. Esta difusión se produce de un 95 a un 99 % más rápidamente de lo que se produce a través de un líquido libre.

La cantidad de líquido «libre» en el intersticio de la mayoría de los tejidos es de menos del 1 %. Aunque casi todo el líquido del instersticio está atrapado en el gel tisular, tam-

bién hay una pequeña cantidad de *líquido «libre»*. Cuando en los tejidos se produce un edema, estas pequeñas bolsas de líquido libre pueden expandirse extraordinariamente.

■ LAS PROTEÍNAS Y LAS PRESIONES HIDROSTÁTICAS DEL PLASMA Y DEL LÍQUIDO INTERSTICIAL DETERMINAN LA DISTRIBUCIÓN DE LÍQUIDO ENTRE EL PLASMA Y EL LÍQUIDO INTERSTICIAL (p. 201)

Aunque el intercambio de nutrientes, de oxígeno y de productos metabólicos de desecho a través de los capilares se produce casi totalmente por difusión, la distribución de líquido a través de los capilares está determinada por otro proceso, el *volumen de flujo* o *ultrafiltrado* de plasma sin proteínas. Como ya se ha indicado, las paredes de los capilares son muy permeables para el agua y para la mayor parte de los solutos del plasma, excepto para las proteínas plasmáticas; por ello, las diferencias de presión hidrostática a través de las paredes de los capilares provoca la salida de plasma sin proteínas (ultrafiltrado) hacia el intersticio. Por el contrario, la presión osmótica producida por las proteínas plasmáticas (llamada *presión coloidosmótica*) tiende a producir el movimiento de líquido por ósmosis desde los espacios intersticiales hacia la sangre. La presión hidrostática del líquido intersticial y la presión coloidosmótica también afectan al filtrado de líquido a través de la pared de los capilares.

La velocidad a la que se produce el ultrafiltrado a través de los capilares depende de la diferencia entre la presión hidrostática y la presión coloidosmótica de los capilares y el líquido intersticial. Estas fuerzas a veces se denominan *fuerzas de Starling*, en honor del fisiólogo Ernest Starling, que describió su significado funcional hace más de un siglo.

Son cuatro las fuerzas que determinan la filtración de líquido a través de la membrana de los capilares. Las cuatro fuerzas principales que determinan el movimiento de líquido a través de los capilares son las que se muestran en la Figura 16-1; dichas fuerzas son:

- La *presión hidrostática capilar* (Pc), que tiende a forzar el líquido hacia el exterior a través de la membrana capilar.
- La *presión hidrostática del líquido intersticial* (Pli), que tiende a forzar el líquido hacia el interior a través de la membrana capilar cuando la Pli es positiva y hacia el exterior cuando la Pli es negativa.
- La *presión coloidosmótica del plasma* (Πp), que tiende a producir la ósmosis del líquido hacia el interior a través de la membrana capilar.

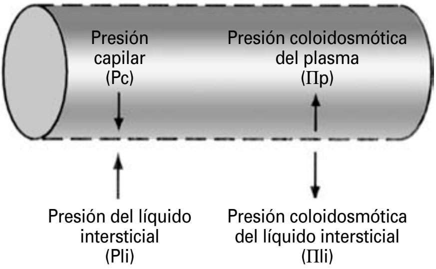


Figura 16-1. Las fuerzas que actúan en la membrana capilar tienden a mover el líquido hacia el exterior o hacia el interior a través de los poros de la membrana.

- La *presión coloidosmótica del líquido intersticial* (Πli), que tiende a causar ósmosis del líquido hacia el exterior a través de la membrana capilar.

La tasa neta de filtrado hacia fuera del capilar depende del equilibrio entre estas fuerzas así como del *coeficiente de filtración capilar* (K_f):

$$\text{Filtrado} = K_f \times (Pc - Pli - \Pi p + \Pi li)$$

La presión hidrostática capilar funcional es en promedio de unos 17 mm Hg. Cuando la sangre está moviéndose por muchos capilares, la presión promedio en los extremos arteriales de éstos es de 30 a 40 mm Hg, en los extremos venosos es de 10 a 15 mm Hg, y de alrededor de 25 mm Hg en la zona media. Cuando los capilares están cerrados, la presión en los capilares más allá de los cierres debe ser aproximadamente igual a la presión en los extremos venosos de los capilares (10 mm Hg). Cuando se promedia durante un período de tiempo, que incluya tanto etapas de apertura como de cierre de los capilares, la *presión capilar funcional media* resulta más cercana a la presión en los extremos venosos de los capilares que a la presión en los extremos arteriolares, y tiene un valor promedio de unos 17 mm Hg.

La presión hidrostática del líquido intersticial es subatmosférica (presión negativa) en el tejido subcutáneo laxo. Las mediciones de la presión hidrostática del líquido intersticial en el tejido subcutáneo laxo ofrecen un valor promedio de aproximadamente –3 mm Hg. Una de las razones fundamentales para que este valor sea negativo es el sistema de bombeo linfático, que se discute más adelante. Cuando el líquido entra en los capilares linfáticos, cualquier movimiento de los tejidos propulsa la linfa hacia adelante por el sistema linfático y finalmente lo devuelve a la circulación. En este sentido, el líquido libre que se acumula en los tejidos se bombea fuera de ellos como consecuencia del movimiento de los propios

tejidos. Esta acción de bombeo de los capilares linfáticos parece ser la causa de la pequeña presión negativa intermitente que hay en los tejidos cuando están en reposo.

En los tejidos que están rodeados por una envuelta impermeable, como el cerebro, los riñones y los músculos esqueléticos (que están rodeados por vainas fibrosas), la presión hidrostática del líquido intersticial suele ser positiva. Por ejemplo, la presión hidrostática del liquido intersticial del cerebro tiene un valor promedio de +4 a +6 mm Hg. En los riñones, la presión hidrostática del líquido intersticial tiene un valor promedio de aproximadamente +6 mm Hg.

La presión coloidosmótica del plasma tiene un valor promedio de 28 mm Hg. Las proteínas son las únicas sustancias disueltas en el plasma que no pueden atravesar fácilmente la membrana capilar. Estas sustancias ejercen una presión osmótica que se denomina *presión coloidosmótica*. Normalmente, la concentración de proteínas en el plasma tiene un valor promedio de unos 7.3 g/dL. Aproximadamente 19 mm Hg de la presión coloidosmótica se deben a las proteínas disueltas y los otros 9 mm Hg se deben a los cationes, sobre todo a los iones sodio, que se unen a las proteínas plasmáticas con carga negativa. Esto se conoce como *efecto del equilibrio de Donnan,* que hace que la presión coloidosmótica del plasma sea alrededor de un 50 % mayor que la debida sólo a las proteínas.

Las proteínas plasmáticas están constituidas, principalmente, por una mezcla de albúmina, globulinas y fibrinógeno. Aproximadamente el 80 % de la presión coloidosmótica total del plasma se debe a la fracción de albúmina, el 20 % a la fracción de globulinas y sólo un pequeño porcentaje al fibrinógeno.

La presión coloidosmótica del líquido intersticial tiene un valor promedio de aproximadamente 8 mm Hg. Aunque el tamaño de los poros de los capilares habitualmente es menor que el de las moléculas de las proteínas plasmáticas, algunos poros son mayores; por consiguiente, pequeñas cantidades de proteínas plasmáticas pasan a través de estos poros grandes a los espacios intersticiales. La concentración promedio de proteínas en el líquido intersticial suele ser de aproximadamente un 40 % de la del plasma, es decir, de unos 3 g/dL, lo que produce una presión coloidosmótica de unos 8 mm Hg. En algunos tejidos, como sucede en el hígado, la presión coloidosmótica del líquido intersticial es mucho mayor debido a que los capilares son mucho más permeables a las proteínas plasmáticas.

Resumen del intercambio de volumen de líquido a través de la membrana capilar. La presión capilar promedio en los extremos arteriolares de los capilares es de 15 a 25 mm Hg mayor que en los extremos venulares. Debido a esta diferencia, el líquido se filtra hacia el exterior de los capilares en los extremos arteriolares de éstos y, en los extremos venulares se reab-

sorbe de nuevo hacia el interior de los capilares. Una pequeña cantidad de líquido fluye realmente a través de los tejidos desde la zona de los extremos arteriolares de los capilares hacia la de los extremos venulares.

No obstante, en condiciones normales, hay un equilibrio casi total entre la cantidad de líquido que se filtra hacia el exterior en los extremos arteriolares de los capilares y la cantidad de líquido que vuelve a la circulación por reabsorción en los extremos venulares de los capilares. Hay un pequeño desequilibrio y se filtra hacia el exterior una cantidad de líquido ligeramente mayor que la que se reabsorbe. Este exceso de líquido finalmente vuelve a la circulación a través del sistema linfático.

En el Cuadro 16-1 se indican los valores promedios de las fuerzas existentes a través de los capilares y los fundamentos del equilibrio. Para dicha tabla, se han promediado las presiones arterial y venosa de los capilares, para calcular así la presión capilar funcional media, que es de aproximadamente 17.3 mm Hg.

El pequeño desequilibrio de fuerzas, de 0.3 mm Hg, provoca una filtración de líquido hacia los espacios intersticiales ligeramente mayor que la reabsorción.

La tasa de filtración en los capilares no sólo depende de la fuerza neta de filtración, sino también del *coeficiente de filtración capilar* (K_f). El coeficiente de filtración en el tejido promedio es de aproximadamente 0.01 mL/min/mm Hg/100 g de tejido. Para todo el cuerpo, el coeficiente de filtración

CUADRO 16-1
Fundamentos del equilibrio de fuerzas a través de los capilares

	mm Hg
Fuerzas medias que tienden a mover el líquido hacia el exterior	
Presión hidrostática capilar media	17.3
Presión negativa del líquido intersticial libre	3.0
Presión coloidosmótica del líquido intersticial	8.0
Fuerza total hacia el exterior	28.3
Fuerzas medias que tienden a mover el líquido hacia el interior	
Presión coloidosmótica del plasma	28.0
Fuerza total hacia el exterior	28.0
Suma de las fuerzas medias	
Hacia el exterior	28.3
Hacia el interior	–28.0
Fuerza neta hacia el exterior	0.3

capilar es de aproximadamente 6.67 mL/min/mm Hg. Por tanto, la tasa neta de filtración capilar para todo el cuerpo es:

$$\begin{aligned}\text{Filtración neta} &= K_f \times \text{fuerza neta}\\ &= 6.67 \times 0.3\\ &= 2\ \text{mL/min}\end{aligned}$$

Debido a las grandes diferencias de permeabilidad y de área superficial de los sistemas capilares en los distintos tejidos, el coeficiente de filtración capilar puede variar más de 100 veces entre los diferentes tejidos. Por ejemplo, el coeficiente de filtración capilar en los riñones es de unos 4.2 mL/min/mm Hg/100 g de tejido renal, un valor casi 400 veces mayor que el K_f de otros muchos tejidos. Obviamente esto hace que la tasa de filtración en los capilares glomerulares del riñón sea mucho más elevada.

Un desequilibrio anormal de fuerzas en la membrana capilar puede producir un edema. *Si la presión capilar media supera* el valor normal de 17 mm Hg, la fuerza neta que hace que el líquido se filtre hacia los espacios tisulares también aumenta. Un aumento de la presión capilar media de 20 mm Hg, produce un incremento de la presión neta de filtración desde 0.3 a 20.3 mm Hg, lo que da lugar a una filtración neta de líquido hacia los espacios intersticiales 68 veces mayor que la normal. Para evitar la acumulación de este exceso de líquido en dichos espacios, sería necesario que el flujo de líquido por el sistema linfático fuese 68 veces mayor que el normal, un aumento que es demasiado grande para que los vasos linfáticos puedan realizarlo. Como consecuencia, un gran aumento de la presión capilar puede producir una acumulación de líquido en los espacios intersticiales, es decir, lo que se conoce como un *edema.*

Del mismo modo, *una disminución de la presión coloidosmótica del plasma,* también producirá un aumento de la fuerza neta de filtración y, por lo tanto, de la tasa neta de filtración de líquido hacia los tejidos.

■ EL SISTEMA LINFÁTICO (p. 207)

El sistema linfático transporta líquido desde los espacios tisulares a la sangre. Y lo que es aún más importante, a través de los vasos linfáticos se pueden eliminar de dichos espacios las proteínas y otras sustancias de gran tamaño, que no pueden ser eliminadas por absorción directa en los capilares sanguíneos.

Casi todos los tejidos del cuerpo tienen canales linfáticos. Casi toda la linfa procedente de la parte inferior del cuerpo, asciende para ir a parar al *conducto torácico*, que desemboca en el sistema venoso en la unión de la vena yugular interna izquierda y la vena subclavia. La linfa procedente del lado izquierdo de la cabeza, del brazo izquierdo y de parte del pecho,

también entra en el conducto torácico antes de que éste desemboque en las venas. La linfa que viene del lado derecho del cuello y la cabeza, del brazo derecho y de otras partes del tórax entra en el *conducto linfático derecho*, que después desemboca en el sistema venoso en la unión de la vena subclavia derecha y la vena yugular interna.

La linfa deriva del líquido intersticial. Cuando la linfa empieza a fluir desde un tejido, tiene prácticamente la misma composición que el líquido intersticial. En muchos tejidos, la concentración promedio de proteínas es de aproximadamente 2 g/dL, pero en algunos tejidos, como ocurre en el hígado, la concentración de proteínas puede llegar a ser de hasta 6 g/dL.

Además de transportar líquido y proteínas desde los espacios intersticiales al sistema circulatorio, el sistema linfático es una de las principales vías para la absorción de nutrientes desde el aparato gastrointestinal, como se describe en el Capítulo 65. Por ejemplo, después de una comida con abundantes grasas, la linfa del conducto torácico puede contener hasta un 1 ó 2 % de grasa.

La tasa de flujo linfático depende de la presión hidrostática del líquido intersticial y de la bomba linfática. La tasa total de flujo linfático es de aproximadamente 120 mL/h, es decir, de 2 a 3 litros diarios. No obstante, esta tasa de formación puede variar extraordinariamente en ciertas patologías que conllevan una filtración excesiva de líquido desde los capilares hacia los espacios intersticiales.

- *El aumento de la presión hidrostática del líquido intersticial incrementa la tasa de flujo linfático*. Mientras la presión hidrostática del líquido intersticial se mantiene a valores subatmosféricos normales, el flujo linfático es muy pequeño. Cuando la presión alcanza valores ligeramente superiores a 0 mm Hg, el flujo linfático se incrementa hasta más de 20 veces. Cuando la presión intersticial alcanza valores de +1 a +2 mm Hg, el flujo linfático ya no aumenta más. Esto se debe a que cuando aumenta la presión tisular, no sólo aumenta la entrada de líquido en los capilares linfáticos, sino que también se comprimen los vasos linfáticos más grandes, y, por tanto, se dificulta el flujo linfático.
- *La bomba linfática aumenta el flujo linfático.* En todos los canales linfáticos hay válvulas. Además, cada segmento de vaso linfático actúa como una bomba automática independiente; esto es, el llenado de un segmento hace que éste se contraiga y se bombea el líquido, a través de la válvula, hasta el siguiente segmento linfático. Así se llena este segmento linfático y unos pocos segundos después, éste también se contrae, y el proceso continúa a lo largo de todo el vaso linfático hasta que finalmente se vacía de líquido. Esta acción de bombeo propulsa la linfa hacia delante, hacia el sistema circulatorio. Además del bombeo debido a la contracción intrínseca de los vasos, algunos factores externos también comprimen los vasos linfáticos. Por ejemplo, la

contracción de los músculos que rodean los vasos linfáticos o el movimiento de partes del cuerpo, puede aumentar el bombeo linfático. En algunas circunstancias, como cuando se hace ejercicio, el bombeo linfático puede incrementar el flujo linfático entre 10 y 30 veces.

El sistema linfático realiza un importante papel como «mecanismo de rebosamiento» para devolver a la circulación el exceso de proteínas y de volumen de líquido que entra en los espacios tisulares. Cuando el sistema linfático falla, como ocurre cuando se produce un bloqueo de los vasos linfáticos principales, se acumulan proteínas y líquido en los espacios intersticiales, produciéndose un edema. La acumulación de proteínas en los espacios intersticiales tiene una especial importancia como causa del edema, ya que los vasos linfáticos constituyen la única vía por la que las proteínas que salen de los capilares pueden retornar a la circulación en cantidades significativas. Cuando se acumulan las proteínas en los espacios intersticiales, como consecuencia de un fallo linfático, se produce también un incremento de la presión coloidosmótica del líquido intersticial, con el consiguiente aumento de la tendencia a que se produzca más filtración de líquido hacia los espacios intersticiales. Como consecuencia de todo ello, se produce el bloqueo total de los vasos linfáticos y un edema grave.

Las bacterias y los desechos tisulares se eliminan por el sistema linfático en los nódulos linfáticos. Debido a la enorme permeabilidad de los capilares linfáticos, las bacterias y otras partículas de tamaño pequeño pueden pasar a la linfa. La linfa, en su camino hacia la sangre, pasa a través de una serie de nódulos linfáticos. En estos nódulos linfáticos, las bacterias y otros desechos se filtran y se fagocitan por macrófagos, y finalmente se digieren obteniéndose aminoácidos, glucosa, ácidos grasos y otras sustancias de pequeño peso molecular, que luego se liberan en la sangre.

17

Control local del flujo sanguíneo por los tejidos y regulación humoral

Los tejidos locales autorregulan el flujo sanguíneo en función de sus propias necesidades. En la mayoría de los tejidos, el flujo sanguíneo está autorregulado, lo que significa que cada tejido regula su propio riego sanguíneo. Esto es beneficioso para los tejidos ya que permite que la liberación de oxígeno y nutrientes, y la eliminación de los productos de desecho, se realicen paralelamente a la tasa de actividad tisular. La autorregulación también permite que el flujo sanguíneo hacia un tejido concreto se regule independientemente del flujo hacia los demás tejidos.

En ciertos órganos, el flujo sanguíneo realiza funciones distintas a las del suministro de nutrientes y la eliminación de los productos de desecho. Por ejemplo, el flujo sanguíneo a la piel determina la pérdida de calor corporal, y de esta forma contribuye a regular la temperatura corporal. El aporte de unas cantidades adecuadas de sangre a los riñones permite que éstos excreten rápidamente los productos de desecho del cuerpo.

La capacidad de los tejidos para regular su propio flujo les permite mantenerse nutridos de manera adecuada y realizar las funciones necesarias para el mantenimiento de la homeostasis. En general, cuanto mayor sea el ritmo metabólico de un órgano, mayor es su flujo sanguíneo; por ejemplo, en el Cuadro 17-1, se muestra que hay un gran flujo sanguíneo en los órganos glandulares como el tiroides y las glándulas suprarrenales, que tienen una tasa metabólica muy elevada. Por el contrario, el flujo sanguíneo hacia los músculos esqueléticos en reposo es muy escaso, ya que cuando están en dicho estado de reposo, la actividad metabólica de los músculos también es muy pequeña; sin embargo, durante el ejercicio intenso, la actividad metabólica muscular puede aumentar más de 60 veces y el flujo sanguíneo puede aumentar más de 20 veces.

■ MECANISMOS DE CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO LOCAL (p. 214)

El control del flujo sanguíneo local se realiza en dos fases: 1) control agudo, y 2) control a largo plazo. El control agudo

CUADRO 17-1
Flujo sanguíneo a diferentes órganos y tejidos en condiciones basales

	Flujo		
	Porcentaje del gasto cardíaco	**mL/min**	**mL/min/100 g de tejido**
Cerebro	14	700	50
Corazón	4	200	70
Bronquios	2	100	25
Riñones	22	1100	360
Hígado	27	1350	95
Portal	(21)	(1050)	
Arterial	(6)	(300)	
Músculo (en reposo)	15	750	4
Hueso	5	250	3
Piel (tiempo fresco)	6	300	3
Glándula tiroides	1	150	160
Glándulas suprarrenales	0.5	25	300
Otros tejidos	3.5	175	1.3
Total	100.0	5100	

se produce en segundos o minutos mediante la constricción o la dilatación de las arteriolas, las metarteriolas y los esfínteres precapilares. El control a largo plazo ocurre en períodos de días, semanas o incluso meses y, generalmente, supone un mejor control del flujo en función de las necesidades de los tejidos. Este control a largo plazo se produce principalmente como resultado del aumento o la disminución del tamaño y de la cantidad de vasos sanguíneos que irrigan los tejidos.

Control agudo del flujo sanguíneo local

El incremento de la tasa metabólica tisular aumenta el flujo sanguíneo local. En muchos tejidos, como ocurre en el músculo esquelético, un incremento del metabolismo de hasta ocho veces el normal aumenta el flujo sanguíneo de manera momentánea unas cuatro veces. Inicialmente, el aumento del flujo sanguíneo es menor al del metabolismo, pero una vez que el metabolismo se incrementa lo suficiente como para extraer la mayor parte de los nutrientes de la sangre, un aumento aún mayor del metabolismo sólo se puede producir si se da el correspondiente aumento del flujo sanguíneo para aportar los nutrientes necesarios.

La disminución de la disponibilidad de oxígeno aumenta el flujo sanguíneo local. Uno de los elementos más necesarios

para los tejidos es el oxígeno. Siempre que la disponibilidad de oxígeno en los tejidos disminuye, como sucede en las grandes alturas, la neumonía o en una intoxicación por monóxido de carbono (que inhibe la capacidad de la hemoglobina para transportar oxígeno), el flujo sanguíneo tisular aumenta notablemente. Por ejemplo, la intoxicación por cianuro, que reduce la capacidad de los tejidos para utilizar el oxígeno, puede hacer que el flujo sanguíneo tisular aumente hasta siete veces.

El incremento de la demanda de oxígeno y de nutrientes aumenta el flujo sanguíneo local. Si como consecuencia del aumento del metabolismo tisular falta un suministro adecuado de oxígeno y nutrientes, las arteriolas, las metarteriolas y los esfínteres precapilares se relajan, por lo que disminuye la resistencia vascular y puede llegar más flujo sanguíneo a los tejidos. La relajación de los esfínteres precapilares permite que el flujo sea más frecuente que en los capilares que están cerrados debido a la contracción periódica de los esfínteres precapilares (*vasomotilidad*).

La acumulación de metabolitos vasodilatadores aumenta el flujo sanguíneo local. Cuando mayor sea la tasa metabólica de un tejido, mayor es la tasa de producción de metabolitos como la *adenosina, compuestos de fosfato de adenosina, dióxido de carbono, ácido láctico, iones potasio* e *iones hidrógeno.* Se ha sugerido que todas estas sustancias tienen un efecto *vasodilatador*, lo que contribuye a aumentar el flujo sanguíneo en asociación con la estimulación del metabolismo tisular.

La falta de otros nutrientes también puede producir una vasodilatación. Por ejemplo, un déficit de glucosa, de aminoácidos o de ácidos grasos, puede contribuir a la vasodilatación local, aunque esto no se ha demostrado. La vasodilatación se produce en el *beriberi*, enfermedad en la que el paciente normalmente tiene un déficit de las sustancias vitamínicas del grupo B, tiamina, niacina y riboflavina. Debido a que estas vitaminas están relacionadas con el mecanismo de fosforilación oxidativa para la producción de ATP, un déficit de ellas puede llevar a una disminución de la capacidad de contracción de los músculos lisos y, por tanto, producir una vasodilatación local.

Ejemplos especiales de control del flujo sanguíneo local (p. 216)

Se produce «hiperemia reactiva» después de que el suministro de sangre a un tejido se bloquee durante un tiempo breve. Si se bloquea el flujo sanguíneo durante un período de entre unos segundos y varias horas y después se desbloquea, habitualmente, el flujo a los tejidos afectados aumenta de cuatro a siete veces el normal; el aumento de flujo puede durar sólo unos pocos segundos o puede ser mucho más duradero si el bloqueo también ha durado una hora o más. Este fenómeno se llama *hiperemia reactiva* y parece ser una mani-

festación de los mecanismos «metabólicos» de regulación del flujo sanguíneo local. Después de una oclusión vascular, se produce una acumulación de metabolitos tisulares vasodilatadores y aparece un déficit de oxígeno en los tejidos. El flujo sanguíneo adicional que se produce durante la hiperemia reactiva dura lo suficiente para reponer, casi exactamente, el déficit de oxígeno tisular y para eliminar los metabolitos vasodilatadores acumulados.

Cuando aumenta la tasa metabólica tisular se produce una «hiperemia activa». Cuando un tejido está muy activo, como ocurre en los músculos durante el ejercicio o incluso en el cerebro cuando aumenta la actividad mental, el flujo sanguíneo hacia ese tejido aumenta. Nuevamente, parece que esto está relacionado con el aumento del metabolismo tisular local, que produce acumulación de sustancias vasodilatadoras y, probablemente, con un pequeño déficit de oxígeno. La dilatación local de los vasos sanguíneos favorece que el tejido reciba los nutrientes suplementarios que necesita para poder mantener su nuevo nivel de actividad.

El flujo sanguíneo tisular se «autorregula» durante los cambios de la presión arterial. En cualquier tejido del cuerpo, un aumento agudo de la presión arterial producirá un incremento inmediato del flujo sanguíneo. No obstante, en la mayoría de los tejidos, el flujo sanguíneo vuelve a un valor normal en menos de un minuto, incluso aunque la presión arterial siga siendo elevada. Esto se llama «autorregulación del flujo sanguíneo».

- *La teoría metabólica de la autorregulación* propone que cuando la presión arterial se eleva demasiado, el exceso de flujo aporta demasiado oxígeno y demasiados nutrientes a los tejidos, lo que hace que los vasos sanguíneos se constriñan y el flujo retorne a un valor normal aunque la presión arterial siga alta.
- *La teoría miogénica de la autorregulación* sugiere que la distensión brusca de los vasos sanguíneos pequeños hace que los músculos lisos de las paredes de los vasos se contraigan. Esto es una propiedad intrínseca de los músculos lisos que les permite resistir la distensión excesiva. A la inversa, a presiones bajas, el grado de distensión de los vasos es menor y los músculos lisos se relajan y permiten que el flujo se mantenga relativamente constante, a pesar de la baja presión sanguínea.

La importancia relativa de estos dos mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo aún es bastante discutida por los fisiólogos. Parece que ambos pueden contribuir al mantenimiento de un flujo sanguíneo relativamente uniforme cuando se produce algún cambio de la presión arterial.

Hay mecanismos adicionales de control del flujo sanguíneo en algunos tejidos concretos. Aunque los mecanismos generales de control del flujo sanguíneo local considerados

hasta ahora están presentes en la mayor parte de los tejidos del cuerpo, hay mecanismos especiales de control de dicho flujo en algunas zonas especiales. Estos mecanismos se tratarán en relación con cada órgano concreto, pero los dos mecanismos siguientes son bastante llamativos.

- *En los riñones, el control del flujo sanguíneo se realiza, parcialmente, por un mecanismo llamado retroalimentación tubuloglomerular,* en el que la composición del líquido se detecta en la parte proximal del túbulo distal, por la *mácula densa,* localizada en la zona en la que el túbulo contacta con las arteriolas aferente y eferente del *aparato yuxtaglomerular*. Cuando se filtra demasiado líquido desde la sangre al sistema tubular a través del glomérulo, las señales de retroalimentación procedentes de la mácula densa causan la constricción de las *arteriolas aferentes* y, por tanto, se reduce el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular retorna a un valor normal (véase el Capítulo 26 para más detalles).
- *En el cerebro, las concentraciones de dióxido de carbono e hidrógeno desempeñan papeles importantes en el control del flujo sanguíneo local.* Un aumento de cualquiera de ellas hace que se dilaten los vasos sanguíneos cerebrales, lo que permite que se elimine rápidamente el exceso de dióxido de carbono y de iones hidrógeno.

El factor relajante derivado del endotelio (óxido nítrico) dilata las grandes arterias situadas «corriente arriba» cuando aumenta el flujo sanguíneo microvascular. Los mecanismos locales de control del flujo sanguíneo tisular actúan principalmente sobre los microvasos de los tejidos, debido a que los mecanismos de retroalimentación local causados por las sustancias vasodilatadoras o por el déficit de oxígeno, sólo pueden afectar a estos vasos y no a las grandes arterias situadas «corriente arriba». No obstante, cuando el flujo sanguíneo de la porción microvascular de la circulación aumenta, las células endoteliales que tapizan los grandes vasos liberan una sustancia vasodilatadora llamada *factor relajante derivado del endotelio,* que parece que principalmente está compuesto por *óxido nítrico.* Esta liberación de óxido nítrico se produce, en parte, por el aumento de la *tensión de desgarramiento* sobre el endotelio de las paredes que se produce cuando la sangre fluye más rápidamente por los vasos más grandes. La liberación de óxido nítrico hace que estos vasos grandes se relajen y, por tanto, que se dilaten.

Si no se produjese esta dilatación de los vasos más grandes, la eficacia del flujo sanguíneo local quedaría comprometida, ya que una gran parte de la resistencia al flujo sanguíneo se localiza, «corriente arriba», en las arteriolas y en las arterias pequeñas.

Regulación del flujo sanguíneo a largo plazo (p. 218)

La mayoría de los mecanismos de regulación tratados hasta ahora actúan a los pocos segundos o minutos de haberse producido un cambio de las condiciones tisulares locales. Incluso cuando estos mecanismos de control momentáneo han funcionado plenamente, normalmente el flujo sanguíneo sólo llega a ajustarse tres cuartas partes de lo que requieren los tejidos. En períodos de horas, días o semanas, aparece un proceso de regulación del flujo sanguíneo a largo plazo, que contribuye a ajustar el flujo, de manera precisa, para poder cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos.

El mecanismo para la regulación a largo plazo del flujo sanguíneo es la variación de la vascularización tisular. Si el metabolismo de un tejido aumenta durante períodos largos de tiempo, el tamaño físico de los vasos de ese tejido también aumenta y, en algunos casos, también aumenta el número de vasos sanguíneos. Uno de los principales factores que estimulan este aumento de la vascularización es una *baja concentración de oxígeno* en los tejidos. Por ejemplo, los animales que viven a altitudes grandes tiene una mayor vascularización. Igualmente, los pollos que eclosionan en un ambiente con poco oxígeno, tienen hasta el doble de conductividad vascular que los que lo hacen en condiciones normales. Este desarrollo de nuevos vasos se llama *angiogénesis.*

La angiogénesis se produce, principalmente, en respuesta a factores angiogénicos liberados desde: 1) tejidos isquémicos; 2) tejidos que crecen rápidamente, y 3) tejidos con una tasa metabólica excesivamente elevada.

Muchos factores angiogénicos son pequeños péptidos. Tres de los factores angiogénicos mejor conocidos son el *factor de crecimiento endotelial vascular,* el *factor de crecimiento de los fibroblastos* y la *angiotensina,* que se han aislado a partir de tumores o de otros tejidos con crecimiento rápido o con un riego sanguíneo inadecuado.

Básicamente, todos los factores angiogénicos estimulan el crecimiento de nuevos vasos haciendo que éstos surjan desde las vénulas pequeñas o, en ocasiones, desde los capilares. La membrana basal de las células endoteliales se disuelve y a continuación se producen, rápidamente, células endoteliales nuevas que salen de la pared vascular formando cordones en dirección a la fuente del factor angiogénico. Las células continúan dividiéndose y terminan plegándose para formar un tubo. Entonces este tubo se conecta con otro que sale del vaso donante y se forma un asa capilar por la que empieza a fluir la sangre. Si el flujo es suficientemente grande, las células musculares lisas terminan invadiendo la pared del vaso, de manera que algunos de los nuevos vasos crecen hasta convertirse en pequeñas arteriolas y vénulas, o incluso en vasos mayores.

Cuando una arteria o una vena se bloquea se forman vasos colaterales. Cuando aparece un bloqueo en una arteria o en una vena, normalmente se forman nuevos canales vascula-

res alrededor de la obstrucción, lo que permite una recuperación, al menos parcial, del flujo sanguíneo hacia el tejido afectado. Un ejemplo importante es la formación de vasos sanguíneos colaterales después de una trombosis en una de las arterias coronarias. En muchas personas con más de 60 años de edad, se produce el bloqueo de al menos uno de los vasos coronarios menores, sin embargo, la mayoría de ellas desconocen que les ha pasado esto, debido a que han ido formando vasos colaterales a medida que empezó el bloqueo y, por tanto, tienen el suficiente riego sanguíneo como para evitar una lesión miocárdica. En los casos en los que la trombosis se produce con demasiada rapidez como para que se puedan formar los vasos colaterales, se produce un ataque cardíaco grave.

■ REGULACIÓN HUMORAL DE LA CIRCULACIÓN

(p. 220)

Varias hormonas son secretadas al sistema circulatorio y son transportadas por la sangre a todo el cuerpo. Entre ellas, las más importantes que pueden afectar a la función circulatoria son las siguientes:

- La *noradrenalina* y la *adrenalina* liberadas por la médula suprarrenal pueden actuar como sustancias vasoconstrictoras en muchos tejidos mediante la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos; no obstante, la adrenalina es mucho menos potente como sustancia vasoconstrictora e incluso puede producir una ligera vasodilatación mediante la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos en algunos tejidos, como ocurre en los músculos esqueléticos.
- La *angiotensina II* es una sustancia muy vasoconstrictora que normalmente se forma en respuesta a una disminución grande del volumen o de la presión sanguínea.
- La *vasopresina*, también llamada *hormona antidiurética*, es una de las sustancias vasoconstrictoras más poderosas del cuerpo. Se forma en el hipotálamo y desde éste pasa a la neurohipófisis, desde donde se libera en respuesta a una disminución del volumen sanguíneo, como ocurre en una hemorragia, o a un aumento de la osmolaridad del plasma, como ocurre en una deshidratación.
- La *endotelina* es un potente vasoconstrictor que se libera desde las células endoteliales en respuesta ante alguna lesión de estas células. Por ejemplo, después de una lesión grave de un vaso sanguíneo, se libera endotelina y la consiguiente vasoconstricción puede contribuir a evitar una hemorragia grave.
- Las *prostaglandinas* se producen en casi todos los tejidos del cuerpo. Estas sustancias tienen importantes efectos intracelulares, pero algunas de ellas se liberan en la circulación, especialmente, la *prostaciclina* y las *prostaglandinas de la*

serie E, que son *sustancias vasodilatadoras*, y el *tromboxano A_2* y las *prostaglandinas de la serie F*, que son sustancias vasoconstrictoras.

- La *bradicinina*, que se forma en la sangre y en los líquidos tisulares, es un potente vasodilatador que también aumenta la permeabilidad capilar. Por esta razón, los aumentos de la concentración de bradicinina pueden producir un edema acusado así como un incremento del flujo sanguíneo en algunos tejidos.
- La *histamina* es un potente vasodilatador que se libera en los tejidos cuando éstos han sufrido alguna lesión o cuando están inflamados. La mayor parte de la histamina se libera por los *mastocitos* del tejido dañado o por los *basófilos* sanguíneos. La histamina, igual que la bradicinina, aumenta la permeabilidad capilar y produce edema y un mayor flujo sanguíneo.

Los iones y otros factores químicos también pueden alterar el flujo sanguíneo local. Muchos iones y diferentes factores químicos pueden dilatar o constreñir vasos sanguíneos locales. Sus efectos concretos son los siguientes:

- *El incremento de la concentración de iones calcio* produce vasoconstricción.
- *El incremento de la concentración de iones potasio* produce vasodilatación.
- *El incremento de la concentración de iones magnesio* produce vasodilatación.
- *El incremento de la concentración de iones sodio* produce vasodilatación.
- *El incremento de la osmolaridad de la sangre,* debido a un aumento de la cantidad de glucosa o de otras sustancias no vasoactivas, produce vasodilatación.
- *El incremento de la concentración de iones hidrógeno* (disminución del pH) produce vasodilatación.
- *El incremento de la concentración de dióxido de carbono* produce vasodilatación moderada en la mayoría de los tejidos y muy acusada en el cerebro.

18

Regulación nerviosa de la circulación y control rápido de la presión arterial

Excepto en algunos tejidos, como en la piel, normalmente, el control nervioso tiene poco que ver con el ajuste del flujo sanguíneo a los tejidos. El control nervioso afecta a funciones más generales, como la redistribución del flujo sanguíneo a diferentes partes del cuerpo, el incremento de la actividad de bombeo del corazón y el control rápido de la presión arterial. Este control que ejerce el sistema nervioso sobre la circulación se realiza casi totalmente por medio del *sistema nervioso autónomo.*

■ SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (p. 223)

Las dos partes del sistema nervioso autónomo son el *sistema nervioso simpático*, que es el más importante en el control de la circulación, y en *sistema nervioso parasimpático*, que contribuye a la regulación de la función cardíaca.

Los vasos sanguíneos y el corazón están inervados por nervios simpáticos. Las fibras vasomotoras simpáticas salen de la médula espinal a través de todos los nervios espinales torácicos y del primero o los dos primeros nervios espinales lumbares. Después pasan a la cadena simpática y desde aquí siguen dos rutas hacia el sistema circulatorio: 1) a través de *nervios simpáticos* específicos que inervan los vasos de las vísceras internas y el corazón, y 2) a través de *nervios espinales* que inervan principalmente los vasos de las zonas periféricas. Casi todos los vasos sanguíneos, salvo los capilares, están inervados por fibras nerviosas simpáticas. La estimulación simpática de las pequeñas arterias y arteriolas aumenta la resistencia vascular y disminuye la tasa de flujo sanguíneo a través de los tejidos. La inervación de los grandes vasos, en especial la de las venas, hace que la estimulación simpática disminuya el volumen de dichos vasos.

Las fibras simpáticas también se dirigen al corazón y estimulan su actividad, aumentando tanto el ritmo como la fuerza del bombeo.

La estimulación parasimpática disminuye el ritmo cardíaco y la contractilidad del músculo cardíaco. Aunque el sistema nervioso parasimpático realiza un importante papel de control de otras muchas funciones autónomas del cuerpo, su principal papel en el control de la circulación es la disminución del ritmo cardíaco y una pequeña disminución de la contractilidad del músculo cardíaco.

Sistema vasoconstrictor simpático y su control por el sistema nervioso central (p. 224)

Los nervios simpáticos tienen una gran cantidad de fibras nerviosas vasoconstrictoras y sólo unas pocas fibras vasodilatadoras. Las fibras vasoconstrictoras se distribuyen por casi todos los segmentos del sistema circulatorio. Son muy abundantes en algunos tejidos como la piel, el tubo digestivo y el bazo.

El sistema vasoconstrictor simpático está controlado por los centros vasomotores del cerebro. Localizada bilateralmente en la sustancia reticular del bulbo y en el tercio inferior de la protuberancia, se encuentra una zona llamada *centro vasomotor*, que transmite impulsos parasimpáticos, a través de los nervios vagos, al corazón, e impulsos simpáticos, a través de la médula espinal y los nervios simpáticos periféricos, a casi todos los vasos sanguíneos del cuerpo.

Aunque no se conoce totalmente la organización de los centros vasomotores, parece que ciertas áreas son particularmente importantes.

- Un *área vasoconstrictora,* localizada bilateralmente en las porciones anterolaterales de la parte superior del bulbo. Las neuronas de esta área secretan *noradrenalina,* y sus fibras se distribuyen por la médula espinal, donde excitan a las neuronas vasoconstrictoras del sistema nervioso simpático.
- Un *área vasodilatadora,* localizada bilateralmente en las porciones anterolaterales de la mitad inferior del bulbo. Las fibras que salen de estas neuronas inhiben la actividad vasoconstrictora, produciendo una vasodilatación.
- Un *área sensorial*, localizada bilateralmente en el fascículo solitario, en las porciones posterolaterales del bulbo y de la parte inferior de la protuberancia. Las neuronas de esta área reciben estímulos sensoriales, principalmente vagos y glosofaríngeos, y los impulsos que salen de esta área ayudan a controlar tanto al área vasoconstrictora como a la vasodilatadora, permitiendo así un control «reflejo» de muchas funciones circulatorias. Un ejemplo es el reflejo barorreceptor de control de la presión arterial, que se considera más adelante.

El tono vasoconstrictor simpático continuo produce la constricción parcial de la mayor parte de los vasos sanguíneos. Normalmente, el área vasoconstrictora del centro vasomotor, transmite señales a las fibras vasoconstrictoras de

todo el cuerpo de manera continua, haciendo que éstas emitan impulsos a un ritmo aproximado de un impulso por segundo. Este *tono vasoconstrictor simpático* mantiene a los vasos sanguíneos en un estado de contracción parcial. Cuando este tono se bloquea, por ejemplo por anestesia espinal, los vasos sanguíneos de todo el cuerpo se dilatan y la presión arterial puede descender hasta 50 mm Hg.

Los centros nerviosos superiores afectan al sistema vasomotor. Un gran número de áreas de la *sustancia reticular* de la *protuberancia,* el *mesencéfalo* y el *diencéfalo* pueden excitar o inhibir al centro vasomotor.

El *hipotálamo* desempeña un importante papel en el control del sistema vasoconstrictor y puede ejercer fuertes efectos de excitación o de inhibición sobre el centro vasomotor.

Muchas partes de la *corteza cerebral* pueden excitar o inhibir el centro vasomotor; por ejemplo, la estimulación de la *corteza motora* excita el centro vasomotor. Muchas zonas del cerebro pueden tener efectos importantes sobre la función cardiovascular.

La noradrenalina es la sustancia transmisora del sistema vasoconstrictor simpático. La noradrenalina, que se segrega en las terminaciones de los nervios vasoconstrictores, actúa directamente sobre los receptores alfa adrenérgicos de los músculos lisos vasculares para producir la vasoconstricción.

La médula suprarrenal libera noradrenalina y adrenalina durante la estimulación simpática. Los impulsos simpáticos usualmente se transmiten hasta la médula suprarrenal al mismo tiempo que lo hacen hasta los vasos sanguíneos, estimulando la liberación de adrenalina y de noradrenalina a la sangre. Estas dos hormonas son transportadas por el torrente circulatorio a todas las partes del cuerpo, donde actúan directamente sobre los vasos sanguíneos causando su constricción mediante la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos. No obstante, la adrenalina también tiene un fuerte efecto beta adrenérgico, que produce vasodilatación en algunos tejidos, como ocurre en el músculo esquelético.

■ PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO EN EL CONTROL RÁPIDO DE LA PRESIÓN ARTERIAL (p. 227)

Una de las funciones más importantes del sistema nervioso simpático es proporcionar un control rápido de la presión arterial, mediante la provocación de la vasoconstricción y la estimulación del corazón. Al mismo tiempo que aumenta la actividad simpática, a menudo suele producirse una inhibición recíproca de las señales vagales parasimpáticas al corazón, lo que también contribuye a aumentar el ritmo cardíaco. Como consecuencia de los estímulos del sistema nervioso autónomo, se producen tres cambios principales que contribuyen a aumentar la presión arterial.

- *Las arteriolas de todo el cuerpo se constriñen*, lo que produce un aumento de la resistencia periférica total y el correspondiente aumento de la presión sanguínea.
- *Las venas y otros grandes vasos circulatorios se constriñen,* con el consiguiente desplazamiento de sangre desde los vasos periféricos hacia el corazón, lo que a su vez provoca que el corazón bombee con más fuerza, lo cual también contribuye a aumentar la presión arterial.
- *El propio corazón es estimulado directamente por el sistema nervioso autónomo, potenciando aún más el bombeo cardíaco.* Gran parte de este efecto se debe al aumento del ritmo cardíaco, algunas veces hasta el triple del normal. Además, los estímulos simpáticos aumentan directamente la fuerza de las contracciones del músculo cardíaco, lo que incrementa su capacidad para bombear volúmenes mayores de sangre.

Una característica importante de este control nervioso de la presión es que se produce con gran rapidez, empezando en segundos. Por el contrario, una inhibición brusca de los estímulos nerviosos también puede hacer que la presión arterial disminuya en segundos.

El sistema nervioso autónomo contribuye a incrementar la presión arterial durante el ejercicio muscular. Durante el ejercicio intenso, los músculos necesitan un flujo sanguíneo muy aumentado. Parte de este aumento se consigue gracias a la vasodilatación local, pero el resto del aumento del flujo se debe al incremento simultáneo de la presión arterial mientras se realiza el ejercicio. Durante un ejercicio muy intenso, la presión arterial puede llegar aumentar entre un 30 y un 40 %.

Se cree que este aumento de la presión arterial durante el ejercicio se debe al siguiente efecto: Al mismo tiempo que las áreas motoras del sistema nervioso se activan para realizar el ejercicio, la mayor parte del sistema reticular activador del cerebro también se activa, lo cual aumenta mucho la estimulación de las áreas vasoconstrictoras y cardioaceleradoras del centro vasomotor. Éstas elevan la presión arterial instantáneamente para poder seguir el ritmo del aumento de la actividad muscular. No obstante, y a pesar del incremento de la actividad simpática, se mantiene la vasodilatación en el músculo, debido al efecto de anulación de los mecanismos de control local en el músculo.

El sistema nervioso autónomo aumenta la presión arterial durante la «reacción de alarma». Por ejemplo, cuando se produce una situación de miedo extremo, la presión arterial suele subir hasta valores superiores a 200 mm Hg en unos pocos segundos. Esta *reacción de alarma* proporciona el aumento de la presión arterial necesario para poder suministrar sangre, de manera inmediata, a cualquier músculo del cuerpo que pudiera necesitarla para responder rápidamente a la causa del peligro.

Mecanismos reflejos para el mantenimiento de la presión arterial normal (p. 228)

Además de en circunstancias especiales, como el estrés o el ejercicio, el sistema nervioso autónomo actúa en el mantenimiento de la presión arterial a un nivel normal, o próximo a la normalidad, mediante *mecanismos reflejos de retroalimentación negativa.*

Sistema reflejo de control barorreceptor arterial. Este reflejo se inicia en los receptores de distensión, llamados *barorreceptores,* que están localizados en las paredes de las grandes arterias sistémicas, en particular en las paredes de los *senos carotídeos* y en las del *cayado de la aorta*. Las señales procedentes de los receptores de los senos carotídeos se transmiten a través del *nervio de Herring* hasta el *nervio glosofaríngeo*, y desde éste al *fascículo solitario* del área bulbar del tronco cerebral. Los estímulos del cayado de la aorta se transmiten por los *nervios vagos* hasta la misma área del bulbo. Los barorreceptores actúan en el control de la presión arterial del siguiente modo:

- Un incremento de la presión en los barorreceptores produce un aumento del desencadenamiento de impulsos.
- Los estímulos de los barorreceptores que llegan al fascículo solitario inhiben el centro vasoconstrictor del bulbo y excitan el centro vagal.
- Los efectos netos son la estimulación de la actividad simpática y la inhibición de la actividad parasimpática, que producen: 1) *vasodilatación de las venas y las arteriolas,* y 2) *disminución del ritmo cardíaco* y *de la fuerza de contracción cardíaca.*
- Esto produce una disminución de la presión arterial debida a la bajada de la resistencia vascular periférica y del gasto cardíaco.

Los barorreceptores funcionan como un «amortiguador» para mantener la presión arterial relativamente constante durante los cambios de la postura corporal y durante las actividades normales diarias. Cuando una persona se incorpora después de haber estado tumbada, la presión arterial en la cabeza y en la parte superior del cuerpo tienden a caer. La disminución de la presión hace que lleguen menos señales desde los barorreceptores hasta los centros vasomotores, desencadenando una enérgica descarga simpática que minimiza la reducción de la presión arterial. Si los barorreceptores no funcionan de manera adecuada, se pueden producir disminuciones considerables de la presión arterial que pueden conducir a que el flujo sanguíneo cerebral sea tan débil, que la persona puede perder el conocimiento.

Las actividades normales que tienden a aumentar la presión sanguínea, como comer, excitarse, defecar, etc., pueden producir grandes incrementos de la presión sanguínea en ausencia

de los reflejos barorreceptores normales. Una finalidad primaria del sistema de barorreceptores arteriales es reducir las variaciones diarias de la presión arterial a la mitad o a un tercio de las que podrían producirse en ausencia de dicho sistema.

Los barorreceptores tienen poca importancia relativa en la regulación a largo plazo de la presión arterial. Una de las razones por las que los barorreceptores tienen un papel de poca importancia en la regulación a largo plazo de la presión arterial es que se «reajustan» en 1 ó 2 días a cualquier nivel de presión a que estén expuestos. En animales de experimentación en los que los barorreceptores se han denervado, la presión sanguínea es sumamente variable, saltando de niveles muy altos a otros muy bajos, pero la presión arterial promedio, medida en un período de 24 horas, es relativamente constante. La regulación a largo plazo de la presión arterial requiere otros sistemas de control, principalmente el sistema renal de control de presión los líquidos corporales (véase el Capítulo 19).

Control de la presión arterial por los quimiorreceptores carotídeos y aórticos: Efecto de la falta de oxígeno sobre la presión arterial. Muy relacionado con el sistema barorreceptor de control, hay un reflejo quimiorreceptor que actúa de manera muy parecida al reflejo barorreceptor, excepto en que son *quimiorreceptores,* en lugar de receptores de distensión, los que inician la respuesta.

Los quimiorreceptores son sensibles a la *falta de oxígeno*, al *exceso de dióxido de carbono* o al *exceso de iones hidrógeno*. Están localizados en los dos *cuerpos carotídeos*, cada uno de los cuales se encuentra en la bifurcación de cada arteria carótida común, y en varios *cuerpos aórticos*, contiguos a la aorta. Siempre que la presión arterial cae por debajo de un nivel crítico, los quimiorreceptores empiezan a estimularse debido a que disminuye el flujo sanguíneo hacia los cuerpos y, por tanto, baja la cantidad de oxígeno disponible y aumenta la cantidad de dióxido de carbono y de iones hidrógeno, que no pueden eliminarse por la lentitud del flujo sanguíneo. Las señales transmitidas desde los quimiorreceptores al centro vasomotor lo *excitan* y éste eleva la presión arterial.

Reflejos cardiopulmonares que ayudan a regular la presión arterial. Tanto las aurículas como la arteria pulmonar poseen en sus paredes receptores de distensión, llamados *receptores cardiopulmonares* o *receptores de baja presión,* que son similares a los barorreceptores de las arterias sistémicas. Estos receptores de baja presión realizan un importante papel para minimizar las alteraciones de la presión arterial en respuesta a las variaciones del volumen sanguíneo. Aunque los receptores de baja presión no detectan directamente la presión arterial sistémica, sí que detectan los aumentos de presión en el corazón y en la circulación pulmonar debidos a las variaciones de volumen y desencadenan reflejos paralelos a los reflejos barorreceptores, que hacen que el sistema total de reflejos sea más eficaz para controlar la presión arterial.

El aumento de la distensión de las aurículas produce reflejos que disminuyen la actividad simpática de los riñones, lo que produce vasodilatación de las arteriolas aferentes e incrementa la tasa de filtración glomerular, así como una disminución de la reabsorción tubular de sodio. Esto hace que los riñones eliminen más sodio y agua y, por tanto, el exceso de volumen.

La respuesta isquémica del sistema nervioso central aumenta la presión arterial cuando se produce una disminución del flujo sanguíneo en el centro vasomotor del cerebro (p. 232)

Cuando el flujo sanguíneo al centro vasomotor de la parte inferior del tronco cerebral disminuye lo suficiente como para producir *isquemia cerebral,* es decir, un déficit de nutrientes, las neuronas de dicho centro vasomotor se excitan intensamente. Cuando esto ocurre, la presión arterial sistémica suele elevarse a un nivel tan grande como le es posible bombear al corazón. Este efecto puede deberse al flujo lento de la sangre, que hace que aumente la cantidad de dióxido de carbono en los centros vasomotores. El incremento de la concentración de dióxido de carbono es un potente agente de estimulación de las áreas de control simpático del bulbo raquídeo. Otros factores, como el aumento de la cantidad de ácido láctico, también pueden contribuir a la gran estimulación del centro vasomotor y al aumento de la presión arterial.

Esta elevación de la presión arterial en respuesta a la isquemia cerebral se conoce como *respuesta isquémica del sistema nervioso central.* Esta respuesta es un mecanismo de emergencia de control de la presión arterial, que actúa rápida y enérgicamente para evitar un descenso aún mayor de la presión arterial cuando el flujo sanguíneo cerebral disminuye peligrosamente; a veces se denomina mecanismo de «el último cartucho» del control de la presión sanguínea.

La *reacción de Cushing* es un tipo especial de respuesta isquémica del sistema nervioso central que se produce como consecuencia del aumento de la presión intracraneal. Por ejemplo, cuando la presión del líquido cefalorraquídeo aumenta hasta igualar la presión arterial, se inicia una respuesta isquémica del sistema nervioso central que puede llegar a elevar la presión arterial hasta 250 mm Hg. Esta respuesta ayuda a proteger los centros vitales del cerebro de la falta de nutrición que podría producirse si la presión intracraneal superara a la presión arterial y comprimiera los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro.

Si la isquemia cerebral se hace tan grave que el aumento máximo de la presión arterial no puede aliviarla, empieza a resentirse el metabolismo de las neuronas y en 3 a 10 minutos cesa su actividad, lo que hace que la presión arterial disminuya.

19

Papel dominante de los riñones en la regulación a largo plazo de la presión arterial y en la hipertensión: El sistema integrado de control de la presión

SISTEMA RENAL Y DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES DE REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

(p. 235)

Aunque los mecanismos reflejos realizan un papel muy importante en el control a corto plazo de la presión arterial, cuando ésta varía lentamente a lo largo de muchas horas o días, dichos mecanismos pierden gradualmente gran parte de su capacidad para oponerse a esas variaciones. El procedimiento más importante para el control a largo plazo de la presión sanguínea está relacionado con el control del volumen circulatorio por parte de los riñones, un mecanismo que se conoce como *sistema de retroalimentación renal y de los líquidos corporales.* Cuando la presión arterial se eleva demasiado, los riñones excretan grandes cantidades de sodio y de agua debido a la *natriuresis de presión* y a la *diuresis de presión*, respectivamente. Como consecuencia del aumento de excreción renal, tanto el volumen del líquido extracelular como el volumen sanguíneo disminuyen hasta que la presión sanguínea vuelve a un valor normal y los riñones excretan unas cantidades normales de sodio y agua.

A la inversa, cuando la presión arterial disminuye demasiado, los riñones reducen la tasa de excreción de sodio y agua, y tras un período de horas o días, si la persona bebe una cantidad suficiente de agua e ingiere bastantes sales como para incrementar su volumen sanguíneo, la presión arterial volverá a su valor previo. Este mecanismo de control de la presión sanguínea es bastante lento, ya que suele necesitar varios días, una

semana o más tiempo hasta conseguir el equilibrio; por ello no tiene una gran importancia en el control momentáneo de la presión arterial. No obstante, con mucho, es el procedimiento de control a largo plazo de la presión arterial más potente.

En condiciones de estado estacionario, la eliminación renal de sal y agua está en equilibrio con la ingestión de sal y agua. En la Figura 19-1 se representa el efecto de diferentes presiones arteriales sobre el volumen de orina que se elimina por un solo riñón, demostrando que se produce un gran incremento del volumen que se elimina (diuresis de presión) y del sodio que se excreta (natriuresis de presión) a medida que se eleva la presión arterial. Obsérvese que mientras la presión arterial se mantiene por encima del punto normal de equilibrio, la eliminación renal superará a la ingestión de sal y de agua, produciéndose una disminución progresiva del volumen del líquido extracelular. A la inversa, cuando la presión sanguínea cae por debajo del punto de equilibrio, la eliminación renal de agua y de sal será menor que la ingestión, produciéndose un aumento progresivo del volumen del líquido extracelular. El único punto de la curva en el que se puede producir un equilibrio entre la eliminación renal y la ingestión de sal y de agua está en presión arterial normal (el punto de equilibrio).

El mecanismo de retroalimentación renal y de los líquidos corporales demuestra una «ganancia retroalimentada infinita» en el control a largo plazo de la presión sanguínea. Para poder ilustrar por qué este mecanismo demuestra

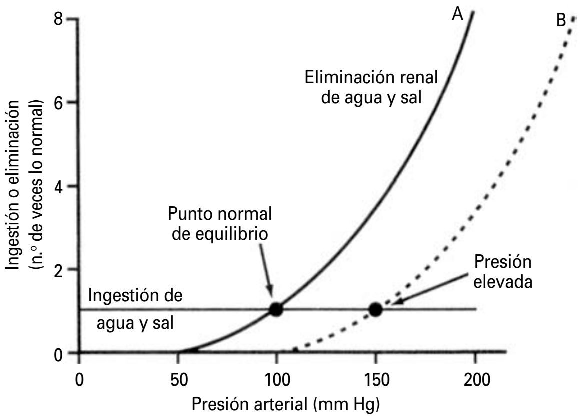


Figura 19-1. Análisis de la regulación de la presión arterial mediante la comparación de la curva de eliminación renal con la curva de ingestión de sal y agua. El punto de equilibrio indica el nivel al que se regulará la presión arterial. La curva A (*de trazo continuo*) corresponde a la eliminación renal normal, y la curva B (*de trazo discontinuo*) a la eliminación renal en la hipertensión.

una «ganancia infinita» en el control de la presión sanguínea, primero asumamos que la presión arterial se eleva a 150 mm Hg. A este nivel, la eliminación renal de agua y sal es aproximadamente tres veces mayor que los aportes. Por tanto, el cuerpo pierde líquido, el volumen sanguíneo disminuye y la presión arterial baja. *Además, esta pérdida de líquido no se interrumpirá hasta que la presión arterial baje hasta alcanzar exactamente el punto de equilibrio (véase la Fig. 19-1A).* A la inversa, si la presión sanguínea cae por debajo del punto de equilibrio, los riñones pueden llegar a eliminar una cantidad de sal y de agua menor que los aportes, produciéndose la acumulación de líquido y el aumento del volumen sanguíneo hasta que la presión arterial vuelve exactamente al punto de equilibrio. Ya que no se produce ningún error en la presión arterial después de su corrección total, este sistema de retroalimentación tiene una *ganancia infinita.*

Hay dos factores básicos que determinan a largo plazo la presión arterial. En la Figura 19-1 puede verse que los dos factores que determinan a largo plazo la presión arterial son: 1) la *curva de eliminación renal de sal y agua*, y 2) las *cantidades de sal y agua ingeridas*. Mientras estos dos factores se mantienen constantes, la presión arterial también permanecerá exactamente al nivel normal de 100 mm Hg. Para que la presión arterial varíe respecto a su valor normal durante un período de tiempo largo, uno de estos dos factores debe alterarse.

En la Figura 19-1*B*, una anomalía del riñón ha hecho que la curva de eliminación renal se desplace hacia una presión sanguínea más alta. Como consecuencia hay un nuevo punto de equilibrio y la presión arterial se acomodará a este nuevo nivel de presión en unos pocos días. Aunque se aumenten las cantidades ingeridas de sal y de agua, lo que teóricamente podría elevar la presión arterial (como se considera más adelante), el cuerpo tiene muchos mecanismos neurohumorales que le protegen contra unos incrementos demasiado grandes de la presión arterial cuando se aumenta la ingestión de sal y agua. Esto se consigue principalmente mediante la disminución de la producción de angiotensina II y de aldosterona, lo que aumenta la capacidad de los riñones para excretar sal y agua y, como consecuencia, se produce una curva de eliminación renal con mucha pendiente. Además, en la mayoría de las personas, unos grandes aumentos de la eliminación de sal y de agua pueden ir acompañados de unos incrementos mínimos de la presión arterial.

El incremento de la resistencia periférica total no puede elevar a largo plazo la presión arterial si no cambian el aporte de líquidos y la función renal. Cuando se incrementa la resistencia periférica de forma aguda, la presión arterial aumenta casi inmediatamente. Sin embargo, si la resistencia vascular de los riñones no se incrementa y continúan funcionando normalmente, la elevación aguda de la presión arterial no se mantiene. La razón por la que esto ocurre es que el incremento de la resistencia en un lugar cualquiera del cuerpo no

modifica el punto de equilibrio para la presión sanguínea impuesto por la curva de eliminación renal. Cuando aumentan la resistencia periférica y la presión arterial, los riñones sufren diuresis de presión y natriuresis de presión, produciéndose pérdida de sal y de agua del cuerpo. Esta pérdida continúa hasta que la presión arterial vuelve al punto normal de equilibrio (véase la Fig. 19-1*A*).

En muchos casos, cuando aumenta la resistencia periférica total también lo hace la resistencia vascular renal; esto provoca hipertensión debida al desplazamiento de la curva de la función renal hacia una presión sanguínea más elevada. Cuando ocurre esto, es el incremento de la resistencia vascular renal, no el de la resistencia periférica total, el que provoca el aumento a largo plazo de la presión arterial.

El aumento del volumen de líquido eleva la presión arterial. La secuencia de acontecimientos que relacionan el incremento del volumen del líquido extracelular con el aumento de la presión arterial, de manera ordenada, es la siguiente:

1. Aumento del volumen de líquido extracelular y aumento del volumen sanguíneo.
2. Aumento de la presión circulatoria media de llenado.
3. Aumento del retorno sanguíneo venoso al corazón.
4. Aumento del gasto cardíaco.
5. Aumento de la presión arterial.

El aumento del gasto cardíaco, por sí mismo, tiende a elevar la presión arterial; no obstante, el aumento del gasto cardíaco también produce un exceso de flujo sanguíneo en muchos tejidos del cuerpo, que reaccionan con una vasoconstricción, para que el flujo sanguíneo que les llega vuelva a un nivel normal. Este fenómeno se denomina *autorregulación* y tiende a aumentar la resistencia vascular periférica total. Cuando se produce un gran aumento del volumen de líquido extracelular, hay un aumento inicial del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo tisular, pero a los pocos días, la resistencia periférica total empieza a aumentar como consecuencia de la autorregulación, de manera que normalmente el gasto cardíaco vuelve a un nivel normal.

■ HIPERTENSIÓN (PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA)
(p. 239)

Las presiones arteriales sistólica/diastólica normales son de aproximadamente 120/80 mm Hg, con una presión arterial media de 93 mm Hg en condiciones de reposo. Se dice que hay hipertensión cuando la presión diastólica es de más de 90 mm Hg o cuando la presión sistólica es superior a 135 ó 140 mm Hg.

Incluso con una elevación moderada de la presión arterial, la esperanza de vida disminuye, al menos, por tres motivos.

1. La excesiva carga de trabajo para el corazón y la presión arterial elevada producen enfermedades de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca congestiva, o ambas, causando con frecuencia la muerte como consecuencia de un *ataque cardíaco*.
2. La elevación de la presión sanguínea puede llevar a la ruptura de un vaso sanguíneo cerebral importante, o a la hipertrofia y, finalmente, a la obstrucción de uno de dichos vasos cerebrales. En ambos casos, se produce isquemia cerebral y la muerte de una parte del cerebro, lo que se conoce como *infarto cerebral.*
3. La presión arterial elevada casi siempre produce daños renales e incluso puede llevar a producir una *insuficiencia renal* grave.

La hipertensión puede producirse por muchos motivos. No obstante, en todos los tipos de hipertensión que se han estudiado, se produce un desplazamiento de la curva de la función renal hacia presiones sanguíneas más altas. Las lecciones aprendidas de un tipo de hipertensión denominada *hipertensión por sobrecarga de volumen,* han sido fundamentales para la comprensión del papel del mecanismo renal y de los líquidos corporales en la regulación de la presión arterial.

Variaciones secuenciales de la función circulatoria durante el desarrollo de la hipertensión por sobrecarga de volumen. En animales de experimentación en los que se ha reducido quirúrgicamente la masa renal aproximadamente al 30 % de lo normal, un aumento de la ingestión de sal y de agua provoca una hipertensión acusada. Aunque la reducción de la masa renal funcional, por sí misma no produce una hipertensión significativa, reduce la capacidad renal para excretar grandes cantidades de sal y agua. Cuando la ingestión de sal y agua aumenta, se produce la siguiente secuencia de sucesos:

- El volumen de líquido extracelular y el volumen sanguíneo aumentan.
- El aumento del volumen sanguíneo hace que se incrementen la presión de llenado, el retorno venoso y el gasto cardíaco.
- El aumento del gasto cardíaco provoca una elevación de la presión arterial.
- Durante los primeros días posteriores al aumento de la ingestión de sal y agua, se produce una *disminución* de la resistencia periférica total, lo que se debe principalmente al mecanismo reflejo de los barorreceptores, que intenta evitar el aumento de presión.
- En los días siguientes, se produce un retorno gradual del gasto cardíaco a los valores normales debido a la autorregulación a largo plazo del flujo sanguíneo, lo que, simultáneamente, causa un aumento secundario de la resistencia periférica total.
- A medida que se incrementa la presión arterial, los riñones eliminan el exceso de volumen de líquido mediante la diuresis

de presión y la natriuresis de presión, y se restablece el equilibrio entre la ingestión y la eliminación renal de sal y agua.

Esta secuencia ilustra la forma en que una anomalía inicial de la función renal y el exceso de ingestión de sal y agua pueden causar hipertensión, y cómo la hipertensión por sobrecarga de volumen puede no ser aparente después de que los riñones tengan el tiempo suficiente para restablecer los equilibrios de sodio y agua, y después de que los mecanismos de autorregulación hayan producido un aumento de la resistencia periférica total. Los siguientes, son dos ejemplos clínicos de hipertensión por sobrecarga de volumen:

- *Puede producirse hipertensión por sobrecarga de volumen en los pacientes sin riñones que se mantienen con un riñón artificial.* Si el volumen sanguíneo de un paciente mantenido mediante un riñón artificial no se regula a un valor normal y se permite que aumente, aparece una hipertensión por un mecanismo casi idéntico al que se ha descrito antes.
- *La secreción excesiva de aldosterona produce hipertensión por sobrecarga de volumen.* En algunos casos, un tumor en una de las glándulas suprarrenales provoca una secreción excesiva de aldosterona, lo que hace que se incremente la reabsorción de sal y agua en los túbulos renales (véase el Capítulo 29). Esto reduce la producción de orina, aumentando el volumen de líquido extracelular e iniciándose la misma secuencia descrita antes de la hipertensión por sobrecarga de volumen.

■

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA: SU PAPEL EN EL CONTROL DE LA PRESIÓN Y EN LA HIPERTENSIÓN (p. 242)

Además de la capacidad para controlar la presión arterial modificando el volumen de líquido extracelular, los riñones también controlan la presión mediante el *sistema renina-angiotensina.* Cuando la presión arterial desciende demasiado, los riñones liberan una pequeña proteína enzimática, la *renina*, que activa el sistema renina-angiotensina y contribuye de varias formas a elevar la presión arterial, ayudando así a corregir la caída inicial de la presión.

Los componentes del sistema renina-angiotensina realizan un importante papel en la regulación de la presión arterial. El sistema renina-angiotensina actúa de la siguiente manera en el control agudo de la presión sanguínea:

- La disminución de la presión arterial estimula la secreción a la sangre de *renina* por parte de las *células yustaglomerulares* de los riñones.
- La renina cataliza la transformación de un *sustrato de renina (angiotensinógeno)* para que se libere un péptido de diez aminoácidos, la *angiotensina I.*

- La angiotensina I se transforma en *angiotensina II* por la acción de una *enzima convertidora* que se encuentra en el endotelio de los vasos sanguíneos, sobre todo en los de los pulmones y los riñones.
- La angiotensina II, el principal componente activo de este sistema, es un potente vasoconstrictor y ayuda a elevar la presión arterial.
- La angiotensina II se mantienen en la sangre hasta que es rápidamente desactivada por un conjunto de enzimas sanguíneas y tisulares que, en conjunto, se denominan *angiotensinasas.*

La angiotensina II tiene dos efectos principales que pueden aumentar la presión arterial:

1. *La angiotensina II constriñe las arteriolas y las venas de todo el cuerpo,* por lo que aumenta la resistencia periférica total y disminuye la capacitancia vascular, lo que provoca el aumento del retorno venoso hacia el corazón. Estos efectos son importantes para evitar una reducción excesiva de la presión sanguínea en momentos concretos, como durante una hemorragia.
2. *La angiotensina II disminuye la excreción de sal y agua por parte de los riñones.* Esto hace que el volumen del líquido extracelular aumente lentamente, lo que a su vez eleva la presión arterial durante un período de horas y de días.

El efecto de retención renal de sal y agua producido por la angiotensina II tiene una gran importancia en el control a largo plazo de la presión arterial. La angiotensina II hace que los riñones retengan sal y agua de dos maneras:

- *La angiotensina actúa directamente sobre los riñones produciendo la retención de sal y agua.* La angiotensina II produce vasoconstricción de las arteriolas eferentes, lo que disminuye el flujo sanguíneo a través de los capilares peritubulares, permitiendo una reabsorción osmótica rápida desde los túbulos. Además, la angiotensina II estimula directamente a las células epiteliales de los túbulos renales para que aumente la reabsorción de sodio y agua.
- *La angiotensina II estimula las glándulas suprarrenales para que segreguen aldosterona, y ésta, a su vez, aumenta la reabsorción de sal y agua por las células epiteliales de los túbulos renales.*

El sistema renina-angiotensina ayuda al mantenimiento de la presión arterial normal aunque existan grandes variaciones de la ingestión de sal. Una de las funciones más importantes del sistema renina-angiotensina es permitir que una persona pueda ingerir cantidades muy pequeñas o muy grandes de sal sin sufrir variaciones importantes del volumen de líquido extracelular o de la presión arterial. Por ejemplo, cuando se aumenta la ingestión de sal, hay una tendencia a que aumenten tanto el volumen del líquido extracelular como la

presión arterial. Esta elevación de la presión arterial también hace que disminuya la secreción de renina y la formación de angiotensina II, lo que a su vez, hace que baje la reabsorción tubular de sal y agua. La disminución de la reabsorción tubular permite que la persona excrete mayores cantidades de sal y agua, con un aumento mínimo del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial.

Cuando la ingestión de sal es menor de lo normal, se producen los efectos contrarios. Mientras el sistema renina-angiotensina funciona con normalidad, la ingestión de sal puede ser de 1/10 de lo normal o de 10 veces lo normal, con unos cambios de la presión arterial de sólo unos pocos milímetros de mercurio. Por el contrario, cuando el sistema renina-angiotensina está bloqueado, unas variaciones similares de la ingestión de sal pueden provocar grandes cambios de la presión sanguínea, a veces de hasta 50 mm Hg.

La formación excesiva de angiotensina II produce hipertensión. Ocasionalmente, aparecen tumores de las células yuxtaglomerulares secretoras de renina, lo que a su vez hace que se forme demasiada angiotensina II. En todos los casos, esto lleva a una hipertensión grave debida a la potente acción de la angiotensina II para aumentar la presión arterial.

El aumento de la resistencia periférica total provocado por la angiotensina II es la principal causa del aumento rápido de la presión sanguínea que se produce cuando la concentración de angiotensina II aumenta bruscamente. El aumento a largo plazo de la presión sanguínea asociado con la excesiva formación de angiotensina II se debe, principalmente, a las diversas acciones de la angiotensina II que producen retención renal de sal y agua.

Hipertensión producida por lesiones que afectan a la circulación renal (p. 245)

Cualquier trastorno que reduzca seriamente la capacidad de los riñones para excretar sal y agua producirá hipertensión. Una disfunción renal que puede producir una hipertensión grave es la debida a alguna lesión vascular renal, como las que se producen en: a) la estenosis de las arterias renales; b) la vasoconstricción de las arteriolas aferentes, o c) el aumento de la resistencia a la filtración de líquido a través de la membrana glomerular (es decir, la disminución del coeficiente de filtración capilar glomerular). Todas estas causas reducen la capacidad de los riñones para formar el filtrado glomerular, lo que a su vez, provoca retención de sal y agua, así como un incremento del volumen sanguíneo y de la presión arterial. La elevación de la presión arterial contribuye a que la tasa de filtración glomerular recobre la normalidad y reduce la reabsorción tubular, permitiendo que los riñones excreten unas cantidades normales de sal y agua a pesar de las anomalías vasculares.

La vasoconstricción de las arterias renales produce hipertensión. Cuando se extirpa un riñón y se provoca una

constricción en la arteria renal del otro, el efecto inmediato es una gran reducción de la presión en la arteria renal más allá de la constricción. A los pocos minutos, la presión arterial sistémica empieza a aumentar y continúa aumentando durante varios días, hasta que la presión en la arteria renal más allá de la constricción vuelve a unos valores normales. La hipertensión que se produce de esta forma se llama *hipertensión de Goldblatt de «un riñón»*, en honor de Harry Goldblatt, que fue el primero en describir las características de la hipertensión que se produce de esta forma en animales de experimentación.

El aumento rápido de la presión arterial en la hipertensión de Goldblatt se debe a la activación del mecanismo vasoconstrictor del sistema renina-angiotensina. Debido a la escasez de flujo sanguíneo hacia el riñón tras la reducción de la presión en la arteria renal, se segregan grandes cantidades de renina, produciéndose un incremento de la formación de angiotensina II y un aumento rápido de la presión sanguínea. El aumento más retardado de la presión sanguínea, que se produce tras varios días, se debe a la retención de líquido. La retención de líquido y el aumento del volumen del líquido extracelular continúa hasta que la presión arterial se ha elevado lo suficiente para que la presión de perfusión renal regrese a valores casi normales.

También se produce hipertensión cuando la arteria de un riñón está constreñida, mientras que la del otro es normal; esto se conoce como *hipertensión de Goldblatt de «dos riñones».* El riñón de la arteria constreñida retiene sal y agua debido a la menor presión arterial en él. El riñón «normal» también retiene sal y agua, debido a la renina producida por el riñón isquémico y al aumento de la cantidad de angiotensina II en la circulación, lo que hace que el riñón «normal» retenga sal y agua. Por tanto, ambos riñones retienen sal y agua, y se produce hipertensión.

La coartación aórtica por encima de las arterias renales también produce hipertensión, con unas características muy similares a las descritas para la hipertensión de Goldblatt de «un riñón». La coartación aórtica disminuye la presión del flujo sanguíneo hacia ambos riñones, estimulándose la liberación de renina y la formación de angiotensina II, así como la retención de sal y agua por los riñones. Estos cambios incrementan la presión arterial en la parte superior del cuerpo por encima de la coartación, lo que ayuda a que la presión del flujo sanguíneo hacia los riñones vuelva a un valor normal.

La isquemia desigual en uno o en ambos riñones también puede causar hipertensión. Cuando ocurre esto, las características de la hipertensión son prácticamente las mismas que las de la hipertensión de Goldblatt de «dos riñones»; el tejido de las zonas de los riñones afectadas por la isquemia secreta renina, y ésta, a su vez, estimula la formación de angiotensina II, lo que hace que el resto de la masa renal retenga sal y agua. Este tipo de hipertensión es mucho más común que la hipertensión debida a la constricción de las arterias renales

principales o a la coartación aórtica, sobre todo en los pacientes de edad avanzada con aterosclerosis.

La toxemia del embarazo está asociada con hipertensión. Aunque la causa concreta de la hipertensión relacionada con la toxemia del embarazo no se conoce totalmente, muchos fisiólogos creen que se debe al *engrosamiento de las membranas glomerulares,* probablemente como consecuencia de un proceso autoinmunitario, que reduce la tasa de filtración de líquido desde los glomérulos a los túbulos renales. La toxemia del embarazo también está asociada con *lesiones de las células endoteliales,* probablemente debidas a la liberación de alguna sustancia tóxica desde la placenta mal irrigada. Las células endoteliales dañadas tienen una *formación anormal de óxido nítrico,* lo que conduce a una vasoconstricción renal y al aumento de la reabsorción tubular de sal y agua.

Las causas de la hipertensión esencial humana se desconocen

Aproximadamente del 25 % al 30 % de las personas adultas de los países industrializados tiene la presión sanguínea alta, aunque la incidencia de la hipertensión es mayor en las personas de edad avanzada. La causa precisa de la hipertensión en aproximadamente el 90 % de estas personas se desconoce; este tipo de hipertensión se denomina *hipertensión esencial.*

Aunque las causas precisas de la hipertensión esencial no se conocen totalmente, la mayor parte de los pacientes que presentan hipertensión esencial, lentamente, a lo largo de muchos años han sufrido cambios significativos de la función renal. Lo más importante es que los riñones no excretan unas cantidades de sal y agua adecuadas a una presión arterial normal; en lugar de esto, necesitan una presión arterial anormalmente elevada para mantener un equilibrio normal entre los aportes y la eliminación de sal y agua, a menos que reciban un tratamiento con medicamentos que aumentan su capacidad para excretar sal y agua a presiones sanguíneas más bajas.

La capacidad excretora renal anormal puede estar provocada por lesiones renales que reducen la filtración glomerular o por lesiones tubulares que aumentan la reabsorción de sal y agua. Debido a que los pacientes con hipertensión esencial muestran unas hipertensiones con características muy heterogéneas, parece que ambos tipos de lesiones contribuyen a incrementar la presión sanguínea.

■ RESUMEN DEL SISTEMA INTEGRADO, DE MÚLTIPLES FACETAS, DE LA REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL (p. 249)

De momento, está claro que la presión arterial se regula mediante varios sistemas, cada uno de los cuales realiza una fun-

ción concreta. Algunos sistemas son más importantes para la regulación momentánea, o aguda, de la presión sanguínea y reaccionan rápidamente, en segundos o en minutos. Otros responden en períodos de minutos o de horas, y algunos proporcionan una regulación a largo plazo de la presión arterial, en períodos de días, meses o años.

Los reflejos del sistema nervioso son mecanismos de control de la presión sanguínea de actuación rápida. Los tres reflejos nerviosos que actúan con gran rapidez (en segundos) son: 1) los *mecanismos de retroalimentación de los barorreceptores*; 2) los *mecanismos isquémicos del sistema nervioso central*, y 3) los *mecanismos quimiorreceptores*. Estos mecanismos no sólo actúan en segundos, sino que, además, son bastante potentes en la prevención de una disminución aguda de la presión sanguínea, por ejemplo, cuando se produce una hemorragia grave. También actúan para evitar un aumento excesivo de la presión sanguínea, como el que podría producirse después de una transfusión de sangre demasiado grande.

Los mecanismos de control a medio plazo de la presión sanguínea actúan después de varios minutos. Tres de los mecanismos más importantes en el control de la presión sanguínea transcurridos algunos minutos desde un cambio brusco de presión son: 1) el *mecanismo vasoconstrictor renina-angiotensina*; 2) la *tensión-relajación del sistema vascular*, y 3) *el desplazamiento de líquido a través de las paredes de los capilares* dentro y fuera de la circulación para reajustar el volumen sanguíneo según las necesidades.

Ya hemos descrito el papel del mecanismo vasoconstrictor renina-angiotensina. El *mecanismo de tensión-relajación* puede ilustrarse con el siguiente ejemplo: cuando la presión en los vasos sanguíneos es demasiado elevada, los vasos empiezan a distenderse y continúan haciéndolo con mayor intensidad según pasan los minutos o las horas. Como consecuencia, la presión en dichos vasos tiende a disminuir hasta volver al valor normal.

El *mecanismo de desplazamiento de líquidos a través de los capilares*, consiste en que cada vez que la presión desciende demasiado, se absorbe líquido desde los tejidos hacia la circulación, aumentando así el volumen sanguíneo, lo que contribuye a que la presión sanguínea vuelva a un valor normal. A la inversa, cuando la presión en los capilares se eleva demasiado, se pierde líquido desde la circulación a los tejidos, con lo que se reduce el volumen sanguíneo y la presión arterial.

El mecanismo de regulación a largo plazo de la presión arterial consiste en un sistema de retroalimentación renal y de los líquidos corporales. El principal objetivo de este capítulo ha sido explicar el papel de los riñones en el control a largo plazo de la presión arterial. El mecanismo renal y de los líquidos corporales necesita varias horas para mostrar una respuesta significativa, pero actúa de manera muy potente para controlar la presión arterial a lo largo de días, semanas y meses. Mientras la función renal sea normal, las alteraciones que

tienden a modificar la presión arterial, como el aumento de la resistencia periférica total, tienen unos efectos mínimos sobre la presión sanguínea en períodos de tiempo prolongados. Los factores que modifican la capacidad de los riñones para excretar sal y agua pueden provocar importantes cambios a largo plazo en la presión arterial. Este mecanismo, si tiene el tiempo suficiente, llega a controlar la presión arterial hasta llevarla a un nivel en el que la eliminación de sal y agua por parte de los riñones sea normal.

Muchos factores diferentes pueden afectar a este mecanismo renal y de los líquidos corporales y, por tanto, al control a largo plazo de la presión sanguínea. Uno de los más importantes es el sistema renina-angiotensina, que hace posible que una persona ingiera cantidades muy pequeñas, o demasiado grandes, de sal con unos cambios mínimos de la presión arterial. Por tanto, el control de la presión arterial se inicia con las medidas «salvavidas» de los reflejos nerviosos, continúa con las características mantenidas de los controles intermediarios de la presión y, finalmente, se estabiliza al nivel de la presión sanguínea a largo plazo mediante el mecanismo de retroalimentación renal y de los líquidos corporales.

20

Gasto cardíaco, retorno venoso y su regulación

El *gasto cardíaco* es la cantidad de sangre bombeada por el corazón hacia la aorta en cada minuto. También es la cantidad de sangre que fluye por la circulación periférica; el gasto cardíaco realiza el transporte de sustancias hacia y desde los tejidos. El gasto cardíaco de un adulto promedio es de aproximadamente 5 litros/min, o de 3 litros/min/m^2 de superficie corporal.

El *retorno venoso* es la cantidad de sangre que fluye desde las venas a la aurícula derecha en cada minuto.

■ CONTROL DEL GASTO CARDÍACO POR EL RETORNO VENOSO: PAPEL DEL MECANISMO DE FRANK-STARLING DEL CORAZÓN (p. 253)

Si no se producen cambios en la distensión del corazón, el gasto cardíaco está controlado por factores que afectan al retorno venoso. Uno de los factores reguladores más importante del retorno venoso es el metabolismo tisular. Un aumento de la tasa metabólica de un tejido puede provocar una vasodilatación local, lo que producirá una disminución de la resistencia periférica total y, por tanto, un incremento del retorno venoso. Este mayor retorno venoso produce un aumento de la presión diastólica de llenado de los ventrículos, lo que tiene como consecuencia una mayor fuerza de contracción por los ventrículos. Este mecanismo de aumento del bombeo cardíaco se conoce como *ley de Frank-Starling del corazón.* Esta ley afirma que, dentro de unos ciertos límites, un aumento del volumen de retorno sanguíneo al corazón puede producir una mayor distensión del miocardio y el corazón puede latir con más fuerza y bombear dicho exceso de retorno venoso.

Un concepto importante que puede aprenderse de esta ley de Frank-Starling es que, excepto para los cambios muy agudos, el gasto cardíaco es igual al retorno venoso. Por consiguiente, los factores que controlan el retorno venoso también controlan el gasto cardíaco. Si esto no fuese así, por ejemplo, si el gasto cardíaco fuese mayor que el retorno venoso, los pulmones podrían vaciarse rápidamente de sangre. Por el con-

trario, si el gasto cardíaco fuese menor que el retorno venoso, los pulmones se llenarían rápidamente de sangre.

Mientras dura el incremento del retorno venoso, la distensión de la aurícula derecha provoca dos reflejos que ayudan a aumentar el gasto cardíaco. En primer lugar, la distensión del nódulo sinusal ejerce un efecto directo sobre la ritmicidad del propio nódulo, lo cual produce un incremento del ritmo cardíaco del 10 % al 15 %. Este incremento del ritmo cardíaco ayuda a bombear la sangre adicional que está llegando al corazón. En segundo lugar, la mayor distensión de la aurícula derecha provoca un *reflejo de Bainbridge,* que viaja primero al centro vasomotor del cerebro y luego vuelve al corazón a través de los nervios simpáticos y los vagos. Este reflejo produce un incremento del ritmo cardíaco, que también ayuda a bombear el exceso del retorno venoso.

La regulación del gasto cardíaco es la suma de la regulación de los flujos sanguíneos a todos los tejidos. Debido a que el retorno venoso es la suma de todos los flujos sanguíneos locales, cualquier causa que afecte al flujo sanguíneo local también afecta al retorno venoso y al gasto cardíaco.

Una de las causas principales por las que se puede alterar el flujo sanguíneo local es el propio metabolismo local. Por ejemplo, si se utiliza repetidamente el bíceps del brazo derecho para levantar un peso, la tasa metabólica de dicho músculo aumentará. Esto produce una vasodilatación local. El flujo sanguíneo hacia dicho músculo aumentará y esta cantidad añadida de sangre aumentará el retorno venoso y, por consiguiente, aumentará el gasto cardíaco. De forma notable, el incremento del gasto cardíaco se dirige fundamentalmente a la zona con el metabolismo aumentado, el bíceps, debido a su vasodilatación.

Los cambios del gasto cardíaco puede predecirse mediante el empleo de la ley de Ohm. La ley de Ohm, cuando se aplica a la circulación, puede expresarse mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Gasto cardíaco} = \frac{(\text{Presión arterial} - \text{Presión auricular derecha})}{\text{Resistencia periférica total}}$$

Si la presión auricular derecha tiene su valor normal de 0 mm Hg, la fórmula puede simplificarse y quedar como:

$$\text{Gasto cardíaco} = \frac{\text{Presión arterial}}{\text{Resistencia periférica total}}$$

Si la presión arterial es constante, esta fórmula puede usarse de manera adecuada para predecir los cambios de flujo debidos a las modificaciones de la resistencia periférica total. Volviendo al ejemplo del aumento de la tasa metabólica en un tejido periférico, el incremento del consumo de oxígeno que también se produce, provoca la vasodilatación local y la disminución de la resistencia periférica total, lo que causa un

aumento del suministro de oxígeno al tejido local, un aumento del retorno venoso y un incremento del gasto cardíaco. Por tanto, si la presión arterial es constante, el gasto cardíaco a largo plazo variará de forma recíproca con la resistencia periférica total. Por consiguiente, una disminución de la resistencia periférica total incrementará el gasto cardíaco, y un incremento de la resistencia periférica total disminuirá el gasto cardíaco.

El máximo gasto cardíaco que el corazón puede realizar está limitado por la meseta de la curva del gasto cardíaco (p. 255)

La *curva del gasto cardíaco*, en la que se representa el gasto cardíaco como una función de la presión auricular derecha, puede verse afectada por varios factores, cuyo efecto neto es un cambio en el nivel de la meseta de la curva. Algunos de dichos factores son:

- Aumento de la estimulación simpática, que aumenta el nivel de la meseta.
- Disminución de la estimulación parasimpática, que aumenta el nivel de la meseta.
- Hipertrofia cardíaca, que aumenta el nivel de la meseta.
- Infarto de miocardio, que disminuye el nivel de la meseta.
- Enfermedades que afecten a las válvulas cardíacas, como la estenosis o la insuficiencia valvular, que disminuyen el nivel de la meseta.
- Ritmo cardíaco anormal, que puede producir una disminución del nivel de la meseta.

■ GASTOS CARDÍACOS PATOLÓGICAMENTE ALTOS Y PATOLÓGICAMENTE BAJOS (p. 257)

El gasto cardíaco elevado está producido casi siempre por una resistencia periférica total reducida. Una característica diferencial de muchas condiciones asociadas con un gasto cardíaco elevado es que son consecuencia de una disminución crónica de la resistencia periférica total. Entre estos trastornos se encuentran:

- *Beriberi.* Esta enfermedad se debe a un déficit de tiamina y produce una disminución de la capacidad para utilizar los nutrientes celulares, una vasodilatación bastante acusada, una disminución de la resistencia periférica total, y un aumento del gasto cardíaco.
- *Fístula (cortocircuito) arteriovenoso.* Este trastorno se debe a la presencia de una apertura directa entre una arteria y una vena, lo que disminuye la resistencia periférica total y aumenta el gasto cardíaco.

- *Hipertiroidismo.* Este trastorno provoca un aumento del consumo de oxígeno, el cual libera sustancias vasodilatadoras, disminuye la resistencia periférica total, y aumenta el gasto cardíaco.
- *Anemia.* La disminución de la resistencia periférica total en los casos de anemia se debe a: 1) la falta de liberación de oxígeno en los tejidos, lo que provoca vasodilatación, y 2) la disminución de la viscosidad de la sangre como consecuencia de la escasez de glóbulos rojos. Como resultado se produce un aumento del gasto cardíaco.

El gasto cardíaco bajo puede estar producido por factores tanto cardíacos como periféricos. Un infarto de miocardio extenso, la valvulopatía grave, la miocarditis, el taponamiento cardíaco y ciertos trastornos metabólicos cardíacos, pueden afectar al gasto cardíaco disminuyendo el nivel de la meseta de la curva del gasto cardíaco (véase el Capítulo 22).

Los factores periféricos que reducen el gasto cardíaco de forma aguda también reducen el retorno venoso; dichos factores son:

- Disminución del volumen sanguíneo.
- Dilatación venosa aguda.
- Obstrucción de las grandes venas.

■ UN ANÁLISIS MÁS CUANTITATIVO DE LA REGULACIÓN DEL GASTO CARDÍACO

(p. 259)

Para describir la capacidad del corazón para aumentar su gasto según aumenta la presión auricular derecha, se emplea la curva de gasto cardíaco. En la Figura 20-1 se representa la intersección de la curva de gasto cardíaco con dos curvas diferentes de retorno venoso; la meseta de la curva de gasto cardíaco se produce cuando el gasto cardíaco alcanza los 13 litros/min. Esta es una curva normal de gasto cardíaco y la estimulación simpática eleva la meseta de esta curva, mientras que la inhibición o la depresión de la función cardíaca baja la meseta de la curva.

La curva normal de gasto cardíaco (véase la Fig. 20-1) se ha representado para una presión intrapleural de –4 mm Hg (la presión externa normal de la cavidad torácica). Cuando aumenta la presión intrapleural, el corazón tiende a colapsarse, sobre todo las aurículas. Por ejemplo, si la presión intrapleural sube desde -4 a –1 mm Hg, el volumen de la aurícula derecha disminuirá. Para que la aurícula derecha recupere su tamaño normal, se necesitan 3 mm Hg adicionales de presión auricular derecha para superar los 3 mm Hg de más de presión intrapleural. Por consiguiente, la curva de gasto cardíaco se desplazará a la derecha exactamente esos 3 mm Hg. La curva de gasto cardíaco puede desplazarse hacia la derecha o hacia la izquierda por varios motivos, entre ellos:

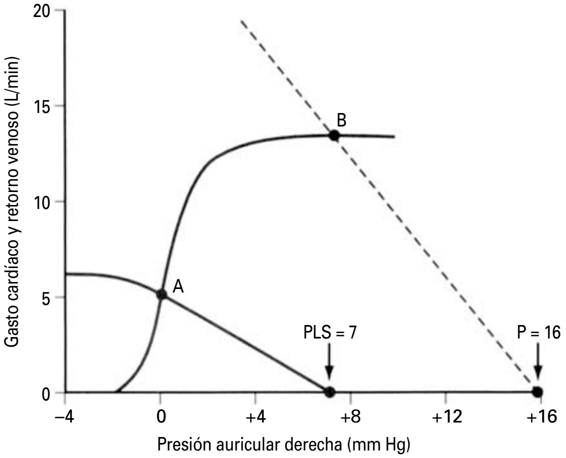


Figura 20-1. Las dos curvas de trazo continuo representan un análisis del gasto cardíaco y de la presión auricular derecha cuando el gasto cardíaco y el retorno venoso son normales. La transfusión de una cantidad de sangre igual al 20 % del volumen sanguíneo hace que la curva de retorno venoso adopte la forma representada por la *línea de trazo discontinuo;* como consecuencia, el gasto cardíaco y la presión auricular derecha se desplazan desde el punto A al punto B. (PLS = presión media de llenado sistémico.)

- La *inspiración normal*, que desplaza la curva hacia la izquierda.
- La *espiración normal*, que desplaza la curva hacia la derecha.
- La *respiración contra una presión negativa,* que desplaza la curva hacia la izquierda.
- La *respiración contra una presión positiva,* que desplaza la curva hacia la derecha.
- La *apertura quirúrgica de la caja torácica,* que desplaza la curva hacia la derecha.
- El *taponamiento cardíaco,* que desplaza la curva hacia la derecha y hacia abajo.

La curva de retorno venoso describe la relación entre el retorno venoso y la presión auricular derecha. La *curva de retorno venoso* normal (véase la Fig. 20-1) se cruza con la curva del gasto cardíaco normal en el punto A, a una presión auricular derecha de 0 mm Hg; ésta es la presión normal auricular derecha. La presión sistémica media de llenado (PLS) es la correspondiente al punto en que la curva de retorno venoso corta el eje de abscisas; esta presión es de 7 mm Hg.

La presión media de llenado sistémico es una forma de medir la *tensión* con que el sistema circulatorio se llena de

sangre. Esta presión es proporcional al exceso de volumen de sangre respecto al volumen vascular «relajado», y es inversamente proporcional a la capacitancia vascular total. La pendiente de la porción lineal de la curva de retorno venoso es igual a 1 dividido por la resistencia al retorno venoso. Si se conoce la presión media de llenado sistémico, se puede calcular el retorno venoso mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Retorno venoso} = \frac{\left(\begin{array}{c}\text{Presión media de}\\ \text{llenado sistémico}\end{array} - \begin{array}{c}\text{Presión auricular}\\ \text{derecha}\end{array}\right)}{\text{Resistencia al retorno venoso}}$$

El numerador de esta fórmula equivale al gradiente de presión para el retorno venoso, que es la presión promedio desde los vasos periféricos al corazón. Por consiguiente, si aumenta el gradiente de presión para el retorno venoso, este último también aumenta.

En la Figura 20-1, la línea discontinua de retorno venoso, representa una situación en la que hay un exceso de volumen sanguíneo. Esta hipervolemia incrementa la presión media de llenado sistémico hasta 16 mm Hg, y disminuye la resistencia al retorno venoso, debido a que el exceso de volumen sanguíneo dilata los vasos sanguíneos y disminuye su resistencia.

La resistencia al retorno venoso representa la resistencia promedio entre los vasos periféricos y el corazón. La mayor parte de la resistencia al retorno venoso se produce en las venas, aunque una cierta parte también se debe a las arteriolas y las arterias. La resistencia venosa es muy importante para determinar la resistencia al retorno venoso, debido a que cuando aumenta la resistencia en las venas, la sangre empieza a remansarse en las venas más fácilmente distendibles y la presión venosa sólo aumenta ligeramente. Por consiguiente, el retorno venoso puede disminuir de manera muy acusada.

La curva de retorno venoso se desplaza hacia arriba y a la derecha durante la estimulación simpática, y hacia abajo y a la izquierda cuando se produce una inhibición simpática o cuando disminuye el volumen sanguíneo. La curva de gasto cardíaco se eleva mucho durante la estimulación simpática; cuando la curva de retorno venoso se desplaza hacia arriba y a la derecha, el gasto cardíaco aumenta extraordinariamente. La estimulación simpática también puede aumentar la resistencia de las venas; no obstante, la presión media de llenado sistémico aumenta aún más y, como consecuencia, se incrementa el retorno venoso.

■ MÉTODOS DE MEDICIÓN DEL GASTO CARDÍACO

El gasto cardíaco puede medirse utilizando diversos métodos, entre los cuales se incluyen los siguientes:

- Medidor electromagnético de flujo.

- Medidor de flujo por ultrasonidos.
- Método de la dilución de un indicador.
- Método del oxígeno de Fick.

El método de Fick puede emplearse para calcular el gasto cardíaco mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Gasto cardíaco (litros/min)} = \frac{\text{(Oxígeno absorbido por los pulmones [mL/min])}}{\text{(Diferencia arteriovenosa de oxígeno [mL/litro de sangre])}}$$

Para poder utilizar esta técnica hay que tomar una muestra de sangre de la arteria pulmonar y otra de sangre arterial de cualquier arteria del cuerpo.

21

Flujo sanguíneo muscular y gasto cardíaco durante el ejercicio; la circulación coronaria y la cardiopatía isquémica

■ FLUJO SANGUÍNEO EN LOS MÚSCULOS ESQUELÉTICOS Y SU REGULACIÓN DURANTE EL EJERCICIO (p. 269)

Durante el reposo, el flujo sanguíneo por los músculos esqueléticos es, en promedio, de 3 a 4 mL/min/100 g de músculo. Durante el ejercicio, esta tasa puede aumentar entre 15 y 25 veces, y el gasto cardíaco puede aumentar hasta 6 ó 7 veces el normal. Este aumento del flujo sanguíneo es necesario para suministrar los nutrientes que precisa el músculo que se está ejercitando y para eliminar los productos derivados de la contracción muscular. Cuando un músculo esquelético se contrae, el flujo sanguíneo hacia él disminuye enormemente (debido a la compresión mecánica de los vasos), pero aumenta rápidamente entre dos contracciones seguidas.

Varios factores vasodilatadores incrementan el flujo sanguíneo por los músculos esqueléticos durante el ejercicio. La contracción muscular incrementa la tasa metabólica tisular, lo que, a su vez, reduce la concentración de *oxígeno* en los tejidos; la disminución de la concentración de oxígeno produce la vasodilatación de los vasos sanguíneos. Además, el músculo que se está ejercitando libera unos factores vasodilatadores, entre los que se incluyen los siguientes:

- Adenosina.
- Iones potasio.
- Iones hidrógeno.
- Ácido láctico.
- Dióxido de carbono.

La activación simpática reduce el flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos. Durante una descarga simpática masiva, como la que se produce en un shock circulatorio, el flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos puede reducirse hasta

una cuarta parte de lo normal. La estimulación de los nervios simpáticos y la liberación de noradrenalina desde las suprarrenales estimulan predominantemente los receptores alfa-adrenérgicos, y la adrenalina que se secreta desde las suprarrenales estimula los receptores beta-adrenérgicos. La estimulación de los receptores alfa produce vasoconstricción, mientras que la de los receptores beta periféricos produce vasodilatación.

Los cambios cardiovasculares que se producen durante el ejercicio hacen que se liberen más nutrientes y se eliminen mayores cantidades de derivados metabólicos en los músculos que se están ejercitando. Los cambios cardiovasculares que se producen durante el ejercicio son los siguientes:

- *Descarga simpática masiva*, lo que incrementa el ritmo cardíaco y la fuerza cardíaca y produce constricción de las arteriolas y venoconstricción en toda la vasculatura excepto en los músculos que se están utilizando, el cerebro y las coronarias.
- *Disminución de los impulsos parasimpáticos,* lo que también aumenta el ritmo cardíaco.
- *Vasodilatación local en los músculos que se están ejercitando,* lo que disminuye la resistencia al retorno venoso.
- *Incremento de la presión media de llenado sistémico,* lo que se debe principalmente a la vasoconstricción de las venas, pero también a la constricción arteriolar.
- *Incremento del retorno venoso y del gasto cardíaco,* debidos al aumento de la presión media de llenado sistémico, a la disminución de la resistencia al retorno venoso y al aumento de la fuerza del corazón.
- *Incremento de la presión arterial media,* lo que probablemente sea la consecuencia más importante de la actividad simpática durante el ejercicio. Las causas de esta elevación de la presión son: 1) la constricción de las arteriolas y de las arterias pequeñas; 2) el aumento de la contractilidad cardíaca, y 3) el incremento de la presión media de llenado sistémico.

El aumento de la presión arterial puede oscilar entre 20 y 80 mm Hg, según sea el ejercicio que se esté realizando. Cuando el ejercicio se realiza en condiciones de tensión, como las isométricas, los músculos afectados se contraen durante períodos de tiempo significativos, y se producirá un gran aumento de la presión arterial. Cuando se realiza un ejercicio más isotónico, como nadar o correr, la presión arterial se eleva mucho menos.

Si la presión arterial no puede aumentar durante el ejercicio, como ocurre en los pacientes en los que congénitamente falta el sistema nervioso simpático, el gasto cardíaco sólo aumenta una tercera parte de lo que lo hace normalmente. Cuando la presión arterial puede aumentar normalmente, el flujo sanguíneo en los músculos afectados puede pasar de 1 litro/min, en reposo, a 20 litros/min, durante el ejercicio. Si la presión arterial no puede aumentar durante el ejercicio, el flujo sanguíneo

a los músculos esqueléticos raramente aumenta más de ocho veces lo normal.

El aumento de la presión arterial contribuye a incrementar el flujo sanguíneo por: 1) empujar la sangre a través del sistema arterial y hacerla retornar al corazón, y 2) dilatar las arteriolas, reduciendo así la resistencia periférica total y permitiendo que fluya más sangre por los músculos esqueléticos y de retorno al corazón.

■ CIRCULACIÓN CORONARIA (p. 273)

En condiciones de reposo, el flujo coronario es de aproximadamente 225 mL/min, y durante el ejercicio puede multiplicarse por tres o por cuatro. El flujo coronario se aporta al músculo cardíaco principalmente a través de la *arteria coronaria izquierda,* que irriga la mayor parte del ventrículo izquierdo, y de la *arteria coronaria derecha,* que irriga el ventrículo derecho y una parte de la región posterior del ventrículo izquierdo. Como en el músculo esquelético, el flujo por el músculo cardíaco disminuye durante la contracción muscular, lo que en el corazón coincide con la sístole. Esta disminución del flujo es particularmente acusada en los vasos subendocárdicos debido a que se encuentran en la zona media del músculo cardíaco. Los vasos superficiales, es decir, los *vasos epicárdicos*, sufren una disminución del flujo mucho menor durante la sístole.

El metabolismo local es un controlador más importante del flujo coronario que el sistema nervioso

Cuando disminuye la concentración de oxígeno en el músculo cardíaco se liberan diversos factores vasodilatadores:

- Adenosina.
- Compuestos fosfato de adenosina.
- Iones potasio.
- Iones hidrógeno.
- Dióxido de carbono.
- Bradicinina.
- Prostaglandinas.

La liberación de estos factores vasodilatadores se produce como respuesta a cambios del metabolismo local y constituye un importante mecanismo de regulación del flujo coronario; la mayor parte de estos factores contribuyen a la vasodilatación en los músculos esqueléticos durante el ejercicio. Una de las sustancias reguladoras del flujo coronario más importantes es la adenosina. El sistema nervioso simpático también tiene un

cierto efecto sobre el flujo coronario. En comparación con los factores vasodilatadores, los efectos simpáticos sobre el flujo coronario es bastante modesto. En los vasos epicárdicos predominan los receptores alfa y, por tanto, se constriñen cuando se produce una estimulación simpática. Por el contrario, las arterias subendocárdicas poseen más receptores beta y se dilatan en respuesta a la estimulación simpática. Normalmente, el efecto de la estimulación simpática es una pequeña disminución del flujo coronario.

El control del flujo coronario es muy importante debido a que hace falta un suministro constante de oxígeno para que el metabolismo cardíaco sea normal. Normalmente, el metabolismo de las grasas, que necesita oxígeno, es el que suministra el 70 % de la energía que necesita el corazón. En condiciones de isquemia moderada, la glucólisis anaerobia puede suministrar energía para el metabolismo cardíaco.

La cardiopatía isquémica es la causa del 35 % de los fallecimientos en EE.UU. cada año

La aterosclerosis es la causa principal de la cardiopatía isquémica. Las personas que ingieren una cantidad excesiva de grasas o de colesterol y con sobrepeso tienen un alto riesgo de sufrir aterosclerosis. Las fases del desarrollo de la aterosclerosis y sus efectos sobre el corazón son los siguientes:

1. Primero se depositan grandes cantidades de colesterol debajo del endotelio de las arterias de todo el cuerpo, incluidas las coronarias.
2. Más tarde, estas áreas son invadidas por tejido fibroso.
3. A continuación se produce una necrosis.
4. Finalmente se produce una calcificación.
5. El resultado final es la aparición de placas ateroscleróticas, que pueden sobresalir hacia la luz de los vasos y, debido a su superficie rugosa, iniciar la formación de coágulos sanguíneos.
6. Estos coágulos se denominan *trombos* y pueden ocluir parcial o totalmente los vasos coronarios.
7. En ocasiones los trombos se sueltan y son arrastrados por la corriente sanguínea; esto es un *embolismo*.
8. Un trombo o un émbolo pueden llegar a bloquear totalmente el flujo sanguíneo hacia una zona del corazón, lo que causa la muerte (infarto) del tejido miocárdico.
9. El resultado final es un infarto de miocardio.

Cuando la aterosclerosis va ocluyendo los vasos coronarios lentamente, a lo largo de varios años, pueden formarse vasos colaterales y el flujo sanguíneo puede mantenerse a un nivel prácticamente normal. Esta formación de vasos colaterales puede evitar o posponer un infarto de miocardio durante muchos años.

El espasmo coronario también puede ser la causa de un infarto de miocardio. Un espasmo coronario puede producir una oclusión temporal de los vasos coronarios y de esta manera causar un infarto de miocardio. La etiología del espasmo puede ser la irritación de un vaso debida a la rugosidad de la placa aterosclerótica o deberse a reflejos nerviosos o a factores de la circulación. El espasmo coronario también puede producirse en vasos no dañados por la aterosclerosis.

Después de un infarto de miocardio se puede producir la muerte. Las causas de muerte después de un infarto de miocardio son las siguientes:

- Disminución del gasto cardíaco.
- Edema pulmonar.
- Fibrilación ventricular.
- Rotura del corazón.

Después de un infarto de miocardio se produce una *disminución del gasto cardíaco* debido a que normalmente disminuye la masa de tejido cardíaco que se contrae. Además, se puede producir un mayor debilitamiento del corazón, ya que parte del músculo isquémico realmente se abomba hacia afuera debido a la elevada presión intraventricular durante la sístole; esto se conoce como *distensión sistólica.* Si resulta dañada una gran masa del corazón, el gasto cardíaco se puede reducir hasta niveles muy bajos, lo que puede causar una reducción de la presión arterial. A su vez, la disminución de la presión puede hacer que el flujo coronario baje todavía más y el corazón se debilite aún más. Este círculo vicioso de sucesos se conoce como *shock cardiogénico*.

Si el lado izquierdo del corazón resulta gravemente afectado, la sangre retrocederá al sistema pulmonar y se producirá un *edema pulmonar.* La presión capilar pulmonar aumenta en esta situación, lo que provoca la salida de líquido hacia los intersticios pulmonares. Este edema impide la adecuada oxigenación de la sangre y puede conducir también al fallecimiento.

La *fibrilación ventricular,* es decir, la contracción descoordinada de los ventrículos, normalmente ocurre a los 10 minutos de producirse el infarto de miocardio. Los factores que aumentan la tendencia del corazón a sufrir una fibrilación son:

- *Incremento de la concentración extracelular de potasio* debido a la pérdida de dicho ion desde los músculos isquémicos.
- *Corriente de lesión* desde la zona infartada.
- *Incremento de la irritabilidad del músculo cardíaco* como consecuencia de los reflejos simpáticos que se producen después de un infarto de miocardio.
- *Movimientos circulares,* que se producen como consecuencia de que la dilatación del corazón después de un infarto de miocardio, hace que aumente la longitud de las vías de conducción de los impulsos por el corazón.

La *rotura cardíaca* es otra causa de muerte tras un infarto de miocardio. Si después de un infarto de miocardio la distensión sistólica es muy grande, algunas veces se produce la rotura de la zona afectada. Se produce una rápida pérdida de sangre hacia la cavidad pericárdica, lo que da lugar a un taponamiento cardíaco y a una gran disminución del gasto cardíaco, como consecuencia de la incapacidad del corazón para llenarse adecuadamente durante diástole.

Con el tratamiento adecuado, un paciente que haya sufrido un infarto de miocardio a menudo recupera gran parte de la función miocárdica. Si el paciente consigue sobrevivir tras los períodos críticos que se producen después del infarto de miocardio, el tratamiento médico adecuado puede aumentar las posibilidades de recuperación. Después de un infarto, el tejido necrótico del centro de la zona dañada del miocardio es gradualmente sustituido por tejido fibroso. En las primeras fases de recuperación tras un infarto de miocardio, los tejidos de los márgenes de la región infartada tienen el flujo sanguíneo mínimo como para evitar la muerte tisular. Cualquier aumento de la actividad cardíaca puede hacer que el tejido cardíaco normal le robe a dicho tejido marginal su escaso flujo sanguíneo y se produzca un *síndrome de robo coronario.* Esta situación puede producir isquemia en los tejidos marginales de la zona infartada y puede llevar a la muerte de dichos tejidos marginales. Por esto, es fundamental que los pacientes se mantengan acostados y en reposo después de sufrir un infarto de miocardio. Además, habitualmente se suministra oxígeno a los pacientes durante su recuperación, ya que esto puede ayudar a que se libere una cantidad algo mayor de oxígeno en el corazón y contribuir a mejorar la función cardíaca. A lo largo de varias semanas o meses, parte del tejido cardíaco normal se hipertrofia y esto contribuye a que la función cardíaca vuelva a ser casi normal.

En ocasiones, tras la recuperación de un infarto de miocardio extenso, la función cardíaca vuelve a ser prácticamente normal. No obstante, en la mayoría de los casos, la función cardíaca se mantiene más débil que la de un corazón normal. En estos pacientes, la reserva cardíaca es significativamente inferior al nivel normal del 300 %, lo que significa que el corazón sano normalmente bombea un 300 % más sangre por minuto de la que se necesita en condiciones de reposo. Aunque el gasto cardíaco en reposo puede ser normal después de la recuperación parcial del paciente tras sufrir un infarto de miocardio, la cantidad de actividad vigorosa que puede realizarse está limitada.

La angina de pecho es el dolor que se origina en el corazón. En muchos casos, los pacientes con un corazón parcialmente recuperado y los que no han sufrido un infarto de miocardio pero que padecen una patología isquémica cardíaca, sienten un dolor del corazón llamado *angina de pecho.* Este dolor se produce cuando se sobrecarga al corazón en relación con el flujo sanguíneo coronario y se produce una isquemia

coronaria. El dolor asociado a esta isquemia se nota detrás de la parte superior del esternón, pero puede reflejarse hacia otras zonas superficiales del cuerpo, como el brazo izquierdo, el hombro izquierdo, el cuello, la cara y, algunas veces, el brazo y el hombro derechos.

El dolor que acompaña a la angina se produce por la falta de suministro de oxígeno al corazón. Se produce glucólisis anaerobia, lo que hace que se genere ácido láctico u otras sustancias productoras de dolor. Diversos tratamientos para el dolor de la angina y para la isquemia cardíaca resultan bastante eficaces; entre ellos se incluyen:

- *Nitrovasodilatadores,* como la nitroglicerina.
- *Beta-bloqueadores,* que disminuyen la necesidad cardíaca de oxígeno durante las condiciones de estrés.
- *Angioplastia coronaria,* que consiste en inflar un pequeño globo en el interior de la arteria coronaria estrechada por aterosclerosis, para intentar aumentar el diámetro de su luz.
- *Cirugía de derivación aortocoronaria (bypass),* en la que se realizan injertos vasculares desde la aorta hasta puntos de las arterias coronarias situados más allá de las zonas bloqueadas.

22

Insuficiencia cardíaca

Se entiende por insuficiencia cardíaca a la incapacidad del corazón para bombear suficiente sangre como para satisfacer todas las necesidades del cuerpo. Normalmente se debe a una disminución de la contractilidad del miocardio como consecuencia de una bajada del flujo coronario. No obstante, la insuficiencia también puede deberse a una lesión de las válvulas cardíacas, a una presión externa alrededor del corazón, a una carencia de vitamina B o a una enfermedad primaria del músculo crdíaco.

■ DINÁMICA CIRCULATORIA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA (p. 283)

Las compensaciones rápidas frente a la insuficiencia cardíaca se deben principalmente al sistema nervioso simpático. Inmediatamente después de que el corazón empiece a lesionarse en los pacientes con una insuficiencia cardíaca, la contractilidad del miocardio disminuye enormemente. Esto produce una disminución del nivel de meseta de la curva del gasto cardíaco. A los pocos segundos, se activan los reflejos simpáticos y, en correspondencia, simultáneamente se inhiben los reflejos parasimpáticos. La estimulación simpática tiene dos efectos fundamentales sobre la circulación:

- El corazón se estimula fuertemente.
- La vasculatura periférica se contrae.

Debido a la influencia del incremento de los impulsos simpáticos, el corazón se transforma en una bomba más fuerte, elevando el nivel de la meseta de la curva del gasto cardíaco. Este incremento de la contractilidad contribuye a restablecer el gasto cardíaco.

En la insuficiencia cardíaca, los estímulos simpáticos también aumentan el tono vascular de los vasos sanguíneos periféricos, sobre todo el de las venas, lo que también contribuye a restablecer el gasto cardíaco. La presión de llenado sistémico media aumenta hasta 12 ó 14 mm Hg, y esto aumenta la tendencia de la sangre a retornar hacia el corazón.

Las respuestas crónicas a la insuficiencia cardíaca implican la retención renal de sodio y de agua y a la recuperación de la lesión cardíaca. La disminución del gasto cardía-

co que se produce como consecuencia de la insuficiencia cardíaca, reduce la presión arterial y la producción de orina. Como consecuencia de ello, se retiene sodio y agua y, por tanto, aumenta el volumen sanguíneo. Esta hipervolemia hace que aumenten la presión de llenado sistémico media y el gradiente de presión para el retorno venoso y, por consiguiente, se produce un incremento del retorno venoso. La hipervolemia distiende las venas y, por tanto, disminuye la resistencia venosa, lo que también ayuda a que aumente el retorno venoso.

La recuperación del corazón también contribuye a normalizar el gasto cardíaco durante la insuficiencia cardíaca. El proceso de recuperación cardíaca depende de los factores que iniciaron la insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, si el desencadenante fue un infarto de miocardio, el riego sanguíneo colateral rápidamente empieza a formarse tras producirse la lesión cardíaca inicial. El miocardio no lesionado se hipertrofia, lo que compensa gran parte de la lesión cardíaca y contribuye a aumentar el gasto cardíaco. La recuperación del gasto cardíaco durante períodos prolongados de tiempo se denomina *insuficiencia compensada*. Las características de esta insuficiencia compensada son:

- Gasto cardíaco relativamente normal mientras la persona permanece en reposo y no se producen demandas adicionales sobre el corazón.
- Aumento de la presión auricular derecha, que produce hinchazón de las venas yugulares.
- Disminución de la reserva cardíaca.
- Aumento del ritmo cardíaco (que se normaliza tras la recuperación).
- Palidez o enfriamiento de la piel (que se normaliza tras la recuperación).
- Sudoración y náuseas (que también vuelven a la normalidad tras la recuperación).
- Falta de aire (disnea).
- Aumento de peso como consecuencia de la retención de líquidos.

Una de las principales características diagnósticas de un paciente con insuficiencia cardíaca compensada es el aumento de la presión auricular derecha y la correspondiente hinchazón de las venas del cuello. Este aumento de la presión auricular derecha en la insuficiencia cardíaca compensada se debe a que: 1) la sangre bombeada por el corazón lesionado sufre un flujo retrógrado hacia la aurícula derecha; 2) el retorno venoso aumenta debido a la estimulación simpática, y 3) los riñones retienen sodio y agua y, por consiguiente, aumentan el volumen sanguíneo y el retorno venoso.

En la insuficiencia cardíaca se produce retención de sodio y de agua debido a reflejos simpáticos, a la disminución de la presión arterial y a la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La retención de sodio y agua por los riñones durante la insuficiencia cardíaca es un factor

crítico para la compensación por aumento del volumen sanguíneo y de la presión media de llenado sistémico. Las causas de esta retención de sodio y agua son las siguientes:

- *Disminución de la presión arterial,* que disminuye la tasa de filtración glomerular.
- *Constricción simpática de las arteriolas aferentes,* lo que también disminuye la tasa de filtración glomerular.
- *Aumento de la formación de angiotensina II,* lo que ocurre en los riñones como consecuencia de la mayor liberación de renina; la disminución de la presión arterial y del flujo sanguíneo renal, así como el aumento de los estímulos simpáticos, contribuyen a aumentar la liberación de renina. El aumento de la concentración en sangre de angiotensina II hace que se constriñan las arteriolas aferentes de los riñones, lo que provoca una disminución de la presión capilar peritubular y, por consiguiente, se favorece la retención de sodio y de agua.
- *Aumento de la liberación de aldosterona,* que se produce debido a la estimulación por el aumento de la cantidad de angiotensina II en sangre y de la concentración plasmática de potasio, que se producen en la insuficiencia cardíaca. Este aumento de la concentración de aldosterona, hace que se produzca retención de sodio en las partes distales de las nefronas.
- *Aumento de la liberación de hormona antidiurética,* que se produce como consecuencia de la retención de sodio en la insuficiencia cardíaca; esta hormona estimula la retención de agua por los riñones.

En la insuficiencia cardíaca descompensada, las respuestas compensatorias no son suficientes para mantener un gasto cardíaco adecuado. En algunos pacientes, el corazón es demasiado débil para que el gasto cardíaco se recupere hasta un nivel adecuado para mantener las necesidades nutritivas del cuerpo y para que los riñones excreten diariamente las cantidades necesarias de líquido. Como consecuencia, los riñones continúan reteniendo líquidos y el músculo cardíaco continúa forzándose, hasta que las interdigitaciones de los filamentos de actina y miosina superan el nivel óptimo de estiramiento. Así, la contractilidad cardíaca continúa disminuyendo y se produce un círculo vicioso. Se cree que las causas de la insuficiencia cardíaca descompensada son las siguientes:

- Los túbulos longitudinales del retículo sarcoplásmico no llegan a acumular suficiente calcio, lo que es una de las principales causas de la debilidad del miocardio.
- La debilidad miocárdica provoca una excesiva retención de líquido, lo que a su vez provoca un mayor estiramiento de los sarcómeros y una disminución aún mayor de la contractilidad cardíaca.
- El exceso de retención de líquido también produce edema del músculo cardíaco, lo que termina provocando rigidez

de la pared ventricular y, por tanto, se inhibe el llenado diastólico.

- La cantidad de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas del corazón desciende hasta un nivel muy bajo, lo que provoca una mayor disminución de la contractilidad cardíaca.

Hay varios tratamientos para la insuficiencia cardíaca descompensada, incluidos los siguientes:

- Utilización de *fármacos cardiotónicos* como la digital. Se cree que este fármaco inhibe la Na^+-K^+-ATPasa en las células miocárdicas, lo que hace que aumente la concentración intracelular de iones sodio. Esto, a su vez, disminuye el transporte de calcio hacia el exterior de las células miocárdicas por parte del intercambiador Na-Ca. Por tanto, se acumula más calcio en el interior de las células, lo que aumenta la contractilidad cardíaca.
- Uso de *diuréticos,* como la furosemida.
- *Disminución de la ingestión de sodio y agua.* Cuando se combina la administración de diuréticos con un menor aporte de sodio y de agua, se reduce el exceso de líquido del cuerpo, lo que mejora la función cardíaca y permite que se consiga un equilibrio entre el aporte y la eliminación de líquidos a pesar del poco gasto cardíaco.

■ INSUFICIENCIA CARDÍACA UNILATERAL IZQUIERDA (p. 288)

En la insuficiencia cardíaca unilateral izquierda, la sangre sufre un flujo retrógrado hacia los pulmones, aumentando así la presión capilar pulmonar y la tendencia al edema pulmonar. Las características de la insuficiencia cardíaca izquierda son:

- Incremento de la presión auricular izquierda.
- Congestión pulmonar.
- Edema pulmonar si la presión capilar pulmonar supera los 28 mm Hg aproximadamente.
- La presión arterial y el gasto cardíaco se mantienen prácticamente normales mientras el paciente se mantiene en reposo.
- Intolerancia al ejercicio, que cuando se intenta realizar agrava el edema pulmonar.

Por el contrario, la insuficiencia cardíaca derecha está acompañada de un incremento de la presión auricular derecha y de edema periférico, no produciéndose elevación de la presión auricular izquierda ni edema pulmonar.

■ INSUFICIENCIA CARDÍACA CON GASTO ELEVADO: PUEDE PRODUCIRSE INCLUSO EN UN CORAZÓN NORMAL CUANDO SE SOBRECARGA (p. 288)

En muchos tipos de insuficiencia con gasto elevado, la capacidad de bombeo del corazón no está disminuida pero el corazón se sobrecarga por un exceso del retorno venoso. Lo más frecuente es que esté producida por una anomalía circulatoria que disminuya drásticamente la resistencia periférica total, como alguna de las siguientes:

- *Fístulas arteriovenosas.*
- *Beriberi.* La falta de vitamina B en esta enfermedad, sobre todo la falta de tiamina, disminuye de manera muy acusada la resistencia periférica total, lo que hace que aumente el retorno venoso. Además, la curva del gasto cardíaco disminuye, lo cual refleja una disminución de la contractilidad cardíaca. No obstante, el gasto cardíaco se mantiene elevado debido al aumento del retorno venoso.
- *Tirotoxicosis.* El aumento del ritmo metabólico debido al incremento de la cantidad de hormona tiroidea provoca una disminución autorreguladora de la resistencia periférica total y un aumento del retorno venoso. La curva de gasto cardíaco suele descender, pero el gasto cardíaco aún aumenta.

■ INSUFICIENCIA CARDÍACA DE BAJO GASTO: SHOCK CARDIOGÉNICO (p. 288)

Se puede producir un *shock cardiogénico* en una serie de circunstancias relacionadas con una disminución de la función miocárdica, pero lo más común es que ocurra después de un infarto de miocardio, cuando el gasto cardíaco y la presión arterial disminuyen rápidamente. La disminución de la presión provoca un descenso del flujo coronario que puede debilitar el corazón y disminuir todavía más el gasto cardíaco y la presión arterial. Para romper este círculo vicioso se pueden emplear los siguientes tratamientos:

- *Digital* para aumentar la fuerza cardíaca.
- *Fármacos que aumenten la presión arterial.*
- *Transfusión de sangre o de plasma* para aumentar la presión arterial. Este aumento de la presión ayuda a incrementar el flujo coronario.
- Perfusión de *activador del plasminógeno tisular* para disolver el trombo coronario, si este tratamiento se inicia durante la formación del coágulo o inmediatamente después de su formación.

Algunas veces se produce un edema pulmonar agudo progresivo en los pacientes que han padecido insuficiencia

cardíaca durante mucho tiempo. Si un paciente ya ha tenido algún grado de edema pulmonar, cualquier suceso posterior que disminuya la función ventricular izquierda, provocará que se forme rápidamente mayor cantidad de líquido en el edema pulmonar. Este incremento del líquido del edema reduce la oxigenación de la sangre, lo que provoca vasodilatación periférica. Como consecuencia de la vasodilatación se produce un aumento del retorno venoso y, por tanto, se incrementa la presión capilar pulmonar, aumenta el edema y disminuye la oxigenación de la sangre todavía más. El tratamiento de este ciclo de edema pulmonar, en muchos casos, precisa de medidas extremas, y en algunos de ellos se oponen a las del shock cardiogénico:

- Colocación de torniquetes en ambos brazos y piernas para secuestrar la sangre de las extremidades y reducir así el volumen de sangre pulmonar y el edema.
- Sangrar al paciente.
- Administrar un diurético de acción rápida como la furosemida.
- Administrar oxígeno para que el paciente lo respire.
- Administrar digital para aumentar la fuerza del corazón.

Aunque en el shock cardiogénico algunas veces se utilizan agentes que aumentan el volumen para incrementar la presión arterial, se pueden emplear medidas reductoras de volumen para disminuir la cantidad de líquido del edema en los pulmones en el edema pulmonar agudo progresivo.

La reserva cardíaca disminuye en todos los tipos de insuficiencia cardíaca. La reserva cardíaca es el porcentaje de incremento del gasto cardíaco que puede alcanzarse durante un esfuerzo máximo; puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Reserva cardíaca} = \frac{[(\text{Gasto cardíaco máximo} - \text{Gasto cardíaco normal}) \times 100]}{\text{Gasto cardíaco normal}}$$

Si un paciente con reserva cardíaca reducida se somete a pruebas de esfuerzo, puede manifestar los siguientes síntomas:

- Disnea (respiraciones cortas y falta de aire).
- Fatiga muscular extrema.
- Aumento excesivo del ritmo cardíaco.

23

Válvulas cardíacas y tonos cardíacos. Dinámica de las valvulopatías y cardiopatías congénitas

■ TONOS CARDÍACOS (p. 295)

Escuchar los sonidos del corazón es uno de los métodos más antiguos de examinar a un paciente. Dichos sonidos se deben al *cierre de las válvulas cardíacas;* cuando las válvulas se abren no se producen sonidos, excepto en el caso de la válvula mitral que puede producir un chasquido al abrirse.

Cuando se escucha el corazón con un estetoscopio, se pueden oír unos ruidos que pueden describirse como *«lub, dub, lub, dub»*. El «lub» se debe al cierre de las válvulas aurículoventriculares (A-V) al principio de la sístole, y el «dub» se produce al final de la sístole y se debe al cierre de las válvulas aórtica y pulmonar.

El *primer tono cardíaco* está asociado con el cierre de las válvulas A-V. El primer tono cardíaco se produce por la vibración de las válvulas y la sangre adyacente, la pared ventricular y los principales vasos de alrededor del corazón**.** El cierre de estas válvulas al principio de la sístole se produce como consecuencia de la contracción ventricular, que incrementa la presión intraventricular y provoca un flujo retrógrado de la sangre contra las válvulas A-V. Después del cierre de estas válvulas, la vibración hacia delante y hacia atrás de las hojuelas valvulares elásticas y de las cuerdas tendinosas causa una reverberación de la sangre adyacente y de las paredes ventriculares.

El *segundo tono cardíaco* está asociado con el cierre de las válvulas aórtica y pulmonar. El segundo tono cardíaco se produce al final de la sístole, cuando la energía total de la sangre que hay en los ventrículos es menor que la de la sangre en la aorta y en la arteria pulmonar. Esto hace que las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar) se cierren y se inicie una

nueva vibración de las hojuelas valvulares y de la sangre adyacente, de la pared ventricular y de los vasos sanguíneos. Cuando la vibración de estas estructuras llegan hasta la pared torácica, con la amplificación adecuada, pueden oírse fácilmente desde el exterior del cuerpo.

Cuando se comparan los dos primeros tonos cardíacos, se puede apreciar que el primero, el «lub», es más alto, lo que se debe al mayor ritmo de cambio de presión a través de las válvulas A-V. Además, el primer sonido tiene un tono más bajo que el segundo debido al bajo coeficiente elástico de las hojuelas de las válvulas y a que vibra más sangre en los ventrículos que en la aorta y en la arteria pulmonar. Este efecto es análogo al tono menor que producen las cuerdas gruesas de un piano o de una guitarra al golpearse.

El *tercer tono cardíaco* se produce al comienzo del tercio medio de la diástole. Se piensa que la causa de este sonido es la irrupción de sangre en los ventrículos. No se produce mucho sonido al principio de la diástole, debido a que en los ventrículos sólo ha entrado una cantidad de sangre insuficiente para crear bastante tensión elástica en las paredes de éstos, lo que es necesario para que se produzca la reverberación. Normalmente este sonido no puede oírse con el estetoscopio, pero puede registrarse en un fonocardiograma.

El *cuarto tono cardíaco* está relacionado con la contracción auricular. Es muy difícil oír un sonido cardíaco auricular con el estetoscopio, pero en algunos casos puede registrarse en un fonocardiograma. Este sonido está relacionado con la contracción de las aurículas y el flujo de sangre hacia el interior de los ventrículos. Se produce en el último tercio de la diástole.

La mayor parte de las lesiones valvulares cardíacas se producen como consecuencia de una fiebre reumática (p. 297)

La fiebre reumática es una enfermedad autoinmunitaria en la que el sistema inmunológico del paciente lesiona o destruye las válvulas cardíacas. En esta enfermedad, el paciente contrae una infección por estreptococos hemolíticos del grupo A, y éstos liberan el denominado *antígeno M.* Los anticuerpos que se forman contra este antígeno M, y el complejo antígeno-anticuerpo, tienen tendencia a fijarse en las válvulas cardíacas. Entonces, el sistema inmunitario ataca al complejo antígeno M anticuerpo-válvula cardíaca y produce una lesión de tipo hemorrágico, fibrinosa y bulbosa.

En la fiebre reumática se producen lesiones valvulares cardíacas de dos tipos:

- Se produce *estenosis valvular* cuando los daños producidos hacen que las hojuelas de las válvulas se adhieran unas a otras.

- Se produce una *insuficiencia o regurgitación valvular* cuando las válvulas resultan parcialmente destruidas y no pueden cerrarse adecuadamente, produciéndose un flujo retrógrado de la sangre.

Los soplos cardíacos son sonidos anormales producidos por lesiones valvulares (p. 298)

La *estenosis aórtica* provoca un soplo sistólico ruidoso. Debido a la pequeña apertura de la válvula aórtica en este trastorno, la presión intraventricular puede subir hasta alcanzar 300 o 400 mm Hg para poder impulsar la sangre a través del pequeño orificio. La expulsión de la sangre como un chorro hace vibrar intensamente la pared de la aorta. El sonido resultante es bastante áspero y en ocasiones puede oírse a cierta distancia del paciente. Las vibraciones pueden percibirse sobre la parte superior del tórax. Las características más comunes de la estenosis aórtica son las siguientes:

- *Hipertrofia ventricular izquierda* debida al incremento de la carga ventricular.
- *Aumento crónico del volumen sanguíneo* como una compensación renal a la disminución inicial de la presión arterial; también aumenta la masa de los eritrocitos debido a una hipoxia moderada.
- *Incremento crónico de la presión auricular izquierda,* que aparece secundariamente debido a que la hipervolemia incrementa el retorno venoso hacia el corazón. El mayor retorno venoso, también hace que aumenten el volumen ventricular telediastólico y la presión telediastólica, lo que es necesario para que el corazón se contraiga con la fuerza adicional necesaria para superar la resistencia de salida.
- En casos de estenosis grave, aparece el *dolor de la angina de pecho*.

La *regurgitación aórtica* produce un soplo diastólico de tipo «sibilante». Como consecuencia de la pérdida de la capacidad de la válvula aórtica para cerrarse totalmente, durante la diástole, la sangre sufre un flujo retrógrado hacia el interior del ventrículo izquierdo a través de ella. El sonido que se produce tiene un tono relativamente alto y se debe al chorro de flujo retrógrado hacia el ventrículo. La correspondiente vibración se pude oír claramente sobre el ventrículo izquierdo. Las características de la regurgitación aórtica son las siguientes:

- *Aumento del volumen latido* hasta de 300 mililitros, de los cuales 70 van hacia la periferia y 230 mililitros fluyen de nuevo hacia el corazón.
- *Hipertrofia ventricular izquierda* causada por el incremento del volumen latido que el corazón necesita.
- *Disminución rápida de la presión diastólica* debida al flujo retrógrado hacia el ventrículo izquierdo.
- *Incremento crónico* del volumen sanguíneo.

Las lesiones de la válvula aórtica suelen ir acompañadas de isquemia coronaria. La hipertrofia ventricular izquierda es particularmente grande tanto en la estenosis aórtica como en la regurgitación y suele estar acompañada de isquemia coronaria. En la estenosis aórtica el músculo ventricular tiene que producir una tensión muy grande para crear la elevada presión intraventricular que se necesita para forzar la sangre a través de la válvula aórtica estenosada. El consumo de oxígeno por parte del ventrículo aumenta, por lo que se hace preciso un mayor riego coronario para liberar dicho oxígeno. La gran tensión de la pared del ventrículo provoca una acusada disminución del riego coronario durante la sístole, sobre todo en los vasos subendocárdicos.

En este trastorno, la presión diastólica intraventricular aumenta, lo que puede causar la compresión de las capas internas del músculo cardíaco y provocar un riego coronario reducido. La isquemia coronaria es similar a la que se produce en la estenosis aórtica grave. En la regurgitación aórtica, también aumenta la presión diastólica intraventricular, comprimiéndose la capa interna del músculo cardíaco y disminuyendo el flujo coronario. En la regurgitación aórtica la presión diastólica aórtica desciende de manera acusada, lo que directamente produce una disminución del flujo coronario. Estos dos mecanismos pueden producir una disminución del flujo coronario y provocar isquemia coronaria.

La *estenosis mitral* produce un soplo diastólico débil que cuando mejor se aprecia es al final de la diástole. En la estenosis mitral, la sangre pasa con dificultad desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo. La aurícula izquierda no puede elevar la presión a más de 30 mm Hg, por lo que la velocidad del flujo sanguíneo a través de la válvula mitral nunca aumenta llamativamente. No obstante la velocidad aumenta lo suficiente como para producir unos tonos de baja frecuencia, que como mejor se detectan es mediante un fonocardiograma. Las características de la estenosis mitral son:

- *El gasto cardíaco y la presión arterial media disminuyen,* pero no tanto como en la estenosis aórtica.
- *El volumen auricular aumenta,* lo que puede conducir a una fibrilación auricular.
- *La presión auricular izquierda aumenta,* pudiendo provocar edema pulmonar.
- *Fallo ventricular derecho* en los casos de estenosis grave, debido a que el ventrículo tiene que bombear mucho más poderosamente para aumentar la presión en la arteria pulmonar.

■ DINÁMICA CIRCULATORIA ANORMAL EN LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS (p. 299)

En ocasiones, el corazón o los grandes vasos asociados a él no se forman adecuadamente durante el desarrollo fetal. Las tres anomalías cardíacas congénitas principales son:

- *Estenosis* de los orificios del corazón o de los vasos sanguíneos que lo rodean.
- *Cortocircuito de izquierda a derecha,* una anomalía en la que la sangre pasa desde el lado izquierdo del corazón o desde la aorta, al lado derecho del corazón o a la arteria pulmonar.
- *Cortocircuito de derecha a izquierda (tetralogía de Fallot)*, una anomalía en la que la sangre «se salta» los pulmones y pasa directamente al lado izquierdo del corazón.

Una de las causas más comunes de cardiopatías congénitas son las infecciones víricas, como la rubéola de la madre durante el primer trimestre del embarazo. En dicho período empieza a desarrollarse el corazón del feto y es susceptible a sufrir alguna malformación.

Conducto arterial persistente: un cortocircuito de izquierda a derecha. Debido a que durante la vida fetal los pulmones están colapsados, la mayor parte de la sangre «se salta» los pulmones y entra en la aorta a través del conducto arterial, que conecta la arteria pulmonar con la aorta. Tras el nacimiento, la elevada concentración de oxígeno en la sangre aórtica que pasa por este conducto hace que, en la mayoría de los recién nacidos, se cierre el conducto arterial. No obstante, ocasionalmente, no se cierra y se produce la malformación llamada *conducto arterial persistente*.

En esta cardiopatía congénita, la elevada presión en la aorta fuerza la sangre, a través del conducto persistente, hacia la arteria pulmonar, y la sangre circula repetidamente por los pulmones. Por ello, la saturación de oxígeno de la sangre arterial, acaba siendo mucho más elevada de lo normal, a menos que se produzca un paro cardíaco. Las características del conducto arterial persistente son las siguientes:

- *Incremento del volumen sanguíneo* para compensar el descenso del gasto cardíaco.
- *Se escucha un soplo a lo largo de toda la sístole y la diástole.*
- *Descenso de la reserva cardíaca.*
- Se produce *hipertrofia ventricular izquierda* debida a la cantidad extra de sangre que tiene que bombear el ventrículo izquierdo.
- Se produce *hipertrofia ventricular derecha* debida a la presión elevada en la arteria pulmonar.
- Puede producirse *edema pulmonar* si el lado izquierdo del corazón está excesivamente sobrecargado.

Otros cortocircuitos de izquierda a derecha que pueden presentarse son la *malformación del tabique interventricular* y la *malformación del tabique interauricular*.

La tetralogía de Fallot es un cortocircuito de derecha a izquierda. En esta malformación congénita se producen cuatro anomalías cardíacas simultáneamente:

1. La aorta está desplazada hacia el tabique ventricular y sale desde el ventrículo derecho.
2. También aparece una malformación del tabique ventricular, por lo que hacia la aorta se bombea sangre procedente tanto del ventrículo izquierdo como del derecho.
3. También hay estenosis de la arteria o de la válvula pulmonar, y como consecuencia de la elevada resistencia arterial pulmonar, gran parte de la sangre procedente del ventrículo derecho «se salta» los pulmones y entra en la aorta.
4. Se produce hipertrofia ventricular derecha debida a que el lado derecho del corazón tiene que bombear grandes cantidades de sangre, en contra de la alta presión aórtica.

En esta cardiopatía congénita el tratamiento más adecuado es el quirúrgico.

24

Shock circulatorio y fisiología de su tratamiento

El *shock circulatorio* de puede producir cuando el flujo sanguíneo no es el adecuado para cubrir las necesidades de los tejidos, y provoca extensas lesiones tisulares por todo el cuerpo. El daño de los tejidos del sistema cardiovascular, que comprende el corazón, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso simpático, hace que el shock empeore progresivamente.

Debido a que el shock es consecuencia de un gasto cardíaco inadecuado, los factores que afecten al gasto cardíaco, pueden llevar a que se produzca un shock, entre ellos:

- *Anomalías cardíacas* que reducen la capacidad de bombeo del corazón, incluidos el infarto de miocardio, los estados tóxicos del corazón, el mal funcionamiento del corazón y de las válvulas cardíacas, y las arritmias cardíacas.
- *Factores que reducen el retorno venoso,* como la disminución del volumen sanguíneo, la disminución del tono vascular, en especial el tono de las venas, y la obstrucción del flujo sanguíneo.

El gasto cardíaco no siempre disminuye cuando se produce un shock circulatorio. Este puede deberse a un aumento excesivo del ritmo metabólico o a un patrón anormal de perfusión en el que la sangre no recorre los vasos que llevan los nutrientes a los tejidos sino a otros diferentes. En estos casos, aunque el gasto cardíaco sea normal, no es suficiente para cubrir las necesidades de los tejidos.

■ SHOCK CAUSADO POR HIPOVOLEMIA: SHOCK HEMORRÁGICO (p. 306)

Shock no progresivo (compensado)

Una de las causas más frecuentes de shock es la pérdida rápida de sangre. Si los reflejos simpáticos y otros factores lo compensan suficientemente de manera que se evite un mayor deterioro de la circulación, este tipo de shock es reversible y se llama *shock compensado*. Los mecanismos que compensan la pérdida de sangre y sus efectos cardiovasculares son:

- *El sistema nervioso simpático,* cuyos mecanismos reflejos son los primeros en actuar para aumentar la presión arterial y normalizarla; en la hipotensión moderada, los barorreceptores actúan como los principales activadores del sistema nervioso simpático. La disminución del volumen sanguíneo en el shock compensado produce una bajada de la presión media de llenado sistémico, del gasto cardíaco y de la presión arterial. El descenso de la presión arterial estimula, a través de los barorreceptores, al sistema nervioso simpático y éste causa diversos efectos cardiovasculares, como la constricción de las arteriolas, lo que aumenta la resistencia vascular periférica; constricción de las venas, que aumenta la presión media de llenado sistémico y el retorno venoso; y también causa un aumento del ritmo cardíaco. En ausencia de estos reflejos, una persona podría llegar a morir tras una pérdida de sólo un 15 a 20 % del volumen sanguíneo, tras un período de unos 30 minutos; esto contrasta con el 30 a 40 % de pérdida de volumen sanguíneo que puede tolerarse cuando los reflejos simpáticos son normales.
- *La respuesta isquémica del sistema nervioso central,* que se produce cuando la hipotensión es más grave y la presión cae por debajo de 50 mm Hg.
- *Inversión de la tensión-relajación,* que hace que los vasos se contraigan alrededor del volumen sanguíneo reducido, lo que ayuda a evitar la disminución de la presión arterial y del gasto cardíaco.
- *Incremento de la formación de angiotensina II,* con la correspondiente constricción de las arteriolas periféricas y retención de sodio y agua por los riñones.
- *Aumento de la liberación de vasopresina,* lo que hace que los vasos sanguíneos periféricos se constriñan y que se produzca retención de agua en los riñones.
- *Otros mecanismos que aumentan el volumen sanguíneo para normalizarlo,* entre ellos, la absorción de líquido desde el intestino y los espacios intersticiales, el descenso del volumen de orina, el aumento de la sed y el aumento del apetito por el sodio (por la sal).

El shock progresivo está producido por un círculo vicioso de deterioro cardiovascular (p. 308)

Cuando el shock es lo suficientemente grave, diversas estructuras del sistema circulatorio empiezan a deteriorarse y se origina un círculo vicioso progresivo de disminución del gasto cardíaco.

El deterioro cardíaco del shock progresivo se debe al insuficiente flujo coronario. Cuando la presión arterial desciende de forma severa, en particular la presión diastólica, el flujo coronario puede disminuir produciéndose isquemia coronaria. Esto debilita al miocardio y el gasto cardíaco desciende todavía más. Puede aparecer un ciclo de retroalimentación positivo y se produce un deterioro cardíaco progresivo.

Cuando se produce un shock hemorrágico progresivo, también puede producirse una insuficiencia circulatoria periférica. Cuando disminuye el gasto cardíaco, generalmente se mantiene el flujo hacia el cerebro y el corazón. Cuando la presión arterial es lo bastante baja, el flujo sanguíneo cerebral empieza a disminuir y el flujo al centro vasomotor también desciende. Si el flujo desciende bastante, los estímulos simpáticos del centro vasomotor disminuyen muy acusadamente, lo que provoca una reducción aún mayor de la presión arterial y una insuficiencia circulatoria periférica progresiva.

Durante un shock hemorrágico progresivo también se pueden producir coágulos en los vasos pequeños. Debido al escaso flujo sanguíneo durante el shock, los metabolitos tisulares, como el ácido carbónico y el ácido láctico, no se eliminan de los tejidos de forma adecuada y, por tanto, su concentración local empieza a aumentar. El aumento de la concentración de los iones hidrógeno y de otros productos del deterioro isquémico puede provocar una aglutinación local de la sangre y la formación de coágulos. Esta sangre espesada en los vasos pequeños es lo que se llama *sangre estancada.*

En el shock hemorrágico progresivo, el aumento de la permeabilidad capilar hace que el volumen sanguíneo siga disminuyendo. Debido a la hipoxia capilar y a la falta de nutrientes durante el shock la permeabilidad de los capilares aumenta, lo que hace posible que el líquido y las proteínas pasen a los tejidos. Esta pérdida de líquido hacia el intersticio provoca una disminución del volumen sanguíneo, agravando progresivamente el shock.

En el shock hemorrágico progresivo, la liberación de toxinas puede provocar la depresión cardíaca. Las bacterias gramnegativas muertas en el intestino, liberan una toxina llamada *endotoxina.* Esta toxina provoca un incremento del metabolismo celular, lo que durante el shock resulta bastante peligroso ya que las células aún vivas reciben una nutrición bastante escasa. La endotoxina también provoca depresión del corazón. Estos dos factores producen lesiones celulares progresivas y shock.

Durante el shock hemorrágico progresivo se produce un deterioro celular generalizado. Las lesiones celulares empiezan a producirse, al principio del shock, en los tejidos con un metabolismo más intenso, como el hepático. Algunas de las lesiones celulares que se pueden producir son las siguientes:

- Disminución del transporte de sodio y potasio a través de las membranas celulares; el sodio se acumula en el interior de las células y el potasio se va perdiendo de las mismas, y las células empiezan a hincharse.
- La actividad de las mitocondrias disminuye.
- Los lisosomas empiezan a romperse por todo el cuerpo, con liberación intracelular de sus hidrolasas, que provocan daños intracelulares muy extensos.
- El metabolismo celular de la glucosa disminuye.

Shock irreversible (p. 311)

Cuando se produce un *shock irreversible*, aunque con una transfusión de sangre se pueden aumentar temporalmente tanto el gasto cardíaco como la presión arterial, hasta llegar a la normalidad, el gasto cardíaco pronto empieza a caer de nuevo y en poco tiempo se produce la muerte del paciente. El aumento temporal del gasto cardíaco no es capaz de evitar las lesiones tisulares generalizadas debidas a la acidosis, la liberación de hidrolasas, los coágulos sanguíneos y otros factores destructivos. Por todo ello, finalmente se llega a un estado en el que incluso los tratamientos más enérgicos no dan resultado.

Una de las principales causas de shock irreversible es el *agotamiento de los compuestos fosfato de alta energía.* Cuando el trifosfato de adenosina se ha degradado a difosfato de adenosina, a monofosfato de adenosina y, finalmente, a adenosina, ésta difunde hacia el exterior de las células y se transforma en ácido úrico, que no puede volver a entrar en las células. Las células pueden sintetizar adenosina nueva, pero a una velocidad de sólo un 2 % de la cantidad celular total que necesitan en una hora. Por tanto, los compuestos fosfato de alta energía se producen con mucha dificultad durante el shock, y esto contribuye a que se alcance el estado terminal irreversible.

■ FISIOLOGÍA DEL TRATAMIENTO EN EL SHOCK (p. 314)

Tratamiento de sustitución

Debido a que la causa del shock hemorrágico es una pérdida importante de sangre, el tratamiento adecuado es la reposición de la sangre perdida. La transfusión intravenosa de sangre entera ha demostrado ser un tratamiento muy adecuado del shock hemorrágico. Otros tratamientos, como la administración de noradrenalina, tienen un efecto muy pobre. En tiempos de guerra, no suele disponerse de suficiente sangre entera, y se puede utilizar plasma como sustituto de la sangre. El plasma mantiene la presión coloidosmótica de la sangre, pero con este tratamiento disminuye el hematócrito, lo que da lugar a una sobrecarga del corazón ya que el gasto cardíaco debe aumentar para mantener el adecuado suministro de oxígeno a los tejidos. Por tanto, la transfusión con sangre entera es el mejor tratamiento para el shock hemorrágico.

Si no se dispone ni de sangre entera ni de plasma, se puede utilizar un sustituto del plasma. Este sustituto debe tener una presión coloidosmótica elevada para que no se pierda rápidamente a través de los poros de los capilares hacia el intersticio. El *dextrano* y otros polímeros polisacáridos de elevado peso molecular se han podido sintetizar y tienen una probada capacidad de permanencia en el compartimiento sanguíneo después de su transfusión intravenosa.

Debido a que la pérdida de plasma provoca un shock hipovolémico en los pacientes con una obstrucción intestinal o con quemaduras, la administración de plasma es un tratamiento adecuado. Cuando se produce una obstrucción intestinal, la propia obstrucción y la distensión del intestino impiden parcialmente el flujo sanguíneo y, por tanto, aumentan la presión capilar y el escape hacia la luz intestinal de líquido cargado de proteínas. Si la obstrucción intestinal es grave, puede sobrevenir un shock; no obstante, si el paciente se trata pronto con una infusión intravenosa de plasma, las condiciones hemodinámicas vuelven rápidamente a la normalidad. En los grandes quemados, se produce pérdida de plasma a través de las zonas de piel afectadas, lo que provoca una disminución importante del volumen de plasma. Por consiguiente, el tratamiento adecuado para estos pacientes con quemaduras graves, en los que puede sobrevenir un shock, es la administración intravenosa de plasma.

Debido a que la pérdida de agua e iones puede provocar un shock hipovolémico en los pacientes con una deshidratación, el tratamiento adecuado de éstos es la administración intravenosa de una solución equilibrada de electrólitos. En ciertas circunstancias puede producirse una deshidratación; entre ellas, los vómitos, la diarrea, la sudoración excesiva, la diabetes mellitus, la diabetes insípida, la sobredosis de diuréticos y la pérdida de líquidos por los riñones nefróticos. Si la deshidratación es muy grave, puede producirse un shock. Si se administra rápidamente, por vía intravenosa, una solución equilibrada de electrólitos, como la solución de Ringer con lactato, el problema se corrige pronto.

Un shock traumático puede deberse a la hipovolemia y al dolor. Frecuentemente, un paciente con un traumatismo debido a una contusión corporal grave también presenta hipovolemia. La transfusión de sangre entera puede corregir la hipovolemia, pero el dolor asociado al traumatismo es un factor agravante. Algunas veces, este dolor inhibe el centro vasomotor, provocando una disminución de los estímulos simpáticos. Esto puede reducir la presión arterial y el retorno venoso hacia el corazón. La administración de analgésicos adecuados puede ayudar a combatir el dolor y el efecto de éste sobre el sistema nervioso simpático.

El shock neurogénico está producido por el aumento de la capacidad vascular; por ello, el tratamiento a seguir debe reducir dicha capacidad hasta valores normales. El *shock neurogénico* está provocado por una pérdida repentina del tono vasomotor en todo el cuerpo, lo que produce un incremento de la capacidad vascular total. En estas circunstancias, el volumen sanguíneo normal es insuficiente para llenar de manera adecuada el sistema circulatorio; por consiguiente, se produce una disminución de la presión media de llenado sistémico. Algunas de las causas de un shock neurogénico, son las siguientes:

- La *anestesia general profunda*, que deprime el centro vasomotor.
- La *anestesia espinal*, especialmente cuando se extiende por toda la médula espinal, bloqueando los estímulos simpáticos.
- Las *lesiones cerebrales,* como las debidas a la concusión o a la contusión cerebral en las regiones basales del cerebro próximas al centro vasomotor, que hacen que disminuyan de manera sumamente acusada los impulsos simpáticos del centro vasomotor.

El tratamiento a seguir en el shock neurogénico es la administración por vía intravenosa de un fármaco simpaticomimético, como la noradrenalina o la adrenalina, que restituyen el tono vascular neurogénico.

El shock anafiláctico está producido por una reacción alérgica. Cuando un antígeno entra en el torrente circulatorio de una persona alérgica a él, se produce una reacción antígeno-anticuerpo. Uno de los principales efectos es la liberación de histamina, o de otras sustancias similares a la histamina, por parte de los basófilos y los mastocitos. La histamina tiene varios efectos, entre ellos:

- Aumento de la capacidad vascular debido a la dilatación venosa.
- Dilatación de las arteriolas, lo que disminuye la presión arterial.
- Aumento de la permeabilidad capilar, lo que provoca pérdida de líquido desde el compartimiento vascular.

Estos efectos de la histamina pueden disminuir la presión arterial y el retorno venoso, produciéndose un shock anafiláctico. La persona puede morir a los pocos minutos de empezar los síntomas del shock anafiláctico. La administración rápida de algún fármaco simpaticomimético puede disminuir la capacidad vascular y causar constricción de las arteriolas, y frecuentemente salva la vida del paciente.

El shock séptico se debe a una infección bacteriana extendida por todo el cuerpo. Hay muchas causas para que se produzca un *shock séptico*, pero todas ellas se deben a una infección bacteriana. Cuando hay suficientes bacterias dispersas por todo el cuerpo, se producen diversos efectos, entre los cuales están los siguientes:

- Fiebre alta.
- Tasa metabólica alta.
- Vasodilatación acusada por todo el cuerpo.
- Gasto cardíaco alto, debido a la vasodilatación periférica en casi la mitad de los pacientes.
- Estancamiento de la sangre como consecuencia de la aglutinación de los eritrocitos.
- Coagulación intravascular diseminada.

Un caso especial de shock séptico es el que se produce cuando las bacterias del colon, que contienen una toxina llamada *endotoxina*, se liberan como consecuencia de una estrangulación del intestino.

Otras medidas contra el shock, diferentes a las que ya se han mencionado son:

- Tratamiento por la posición con la cabeza en declive, lo que favorece el retorno venoso.
- Administración de oxígeno.
- Administración de glucocorticoides, que estabilizan los lisosomas y que han demostrado su utilidad en el tratamiento del shock anafiláctico.

OTROS EFECTOS DEL SHOCK EN EL CUERPO

Cuando se produce un shock, especialmente en los de tipo hipovolémico, la disminución del gasto cardíaco reduce la liberación de oxígeno y de otros nutrientes a los tejidos. Se pueden producir lesiones celulares por todo el cuerpo, incluidas la capacidad de las mitocondrias para sintetizar trifosfato de adenosina y la depresión de la bomba de sodio-potasio de la membrana celular. Otros efectos son:

- Flacidez muscular.
- Disminución de la temperatura corporal debido a la bajada del metabolismo.
- Disminución de las capacidades mentales.
- Disminución de la función renal y lesiones renales.

UNIDAD

V

Los riñones y los líquidos corporales

25. Los compartimientos líquidos del cuerpo: Líquidos extracelular e intracelular; líquido intersticial y edema
26. Formación de la orina por los riñones: I. Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control
27. Formación de la orina por los riñones: II. Procesamiento tubular del filtrado glomerular
28. Regulación de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular
29. Integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular; regulación renal de potasio, calcio, fosfato y magnesio
30. Regulación del equilibrio acidobásico
31. Micción, diuréticos y enfermedades renales

25

Los compartimientos líquidos del cuerpo: Líquidos extracelular e intracelular; líquido intersticial y edema

La cantidad total y la composición de los líquidos corporales se mantienen relativamente constantes en la mayoría de las condiciones fisiológicas, tal como requiere la homeostasis. No obstante, algunos de los problemas médicos más importantes se originan como consecuencia de anomalías de los sistemas de control que mantienen esta constancia. En esta sección se estudian los diferentes sistemas de regulación del volumen de los líquidos, el control de los componentes del líquido extracelular, la regulación del intercambio de líquido entre los compartimientos extracelular e intracelular, y la regulación del equilibrio acidobásico.

■ LOS INGRESOS Y LAS PÉRDIDAS DE LÍQUIDOS ESTÁN EQUILIBRADOS EN CONDICIONES DE ESTABILIDAD (p. 319)

El aporte total de agua y electrólitos debe equilibrarse exactamente con las pérdidas para evitar que los volúmenes de los líquidos y las concentraciones de los distintos electrólitos aumenten o disminuyan. En la Cuadro 25-1 se indican las vías de ingreso y de pérdida de agua. En la mayoría de las condiciones, el principal mecanismo de regulación de las pérdidas es la modificación de la excreción renal. El volumen de la orina puede ser de sólo 0.5 litros/día, en una persona deshidratada, o hasta de 20 litros/día en una persona que beba enormes cantidades de líquido. Esta capacidad de los riñones para ajustar la excreción a valores tan extremos, también se presenta en relación con los electrólitos corporales (sodio, cloro y potasio).

CUADRO 25-1
Aportes y pérdidas diarias de agua (en mL/día)

	Normal	Ejercicio intenso y prolongado
Aportes		
Líquidos ingeridos	2100	?
Del metabolismo	200	200
Aporte total	2300	?
Pérdidas		
Insensibles (piel)	350	350
Insensibles (pulmones)	350	650
Sudor	100	5000
Heces	100	100
Orina	1400	500
Pérdida total	2300	6600

■
LA CANTIDAD TOTAL DE LÍQUIDO ESTÁ DISTRIBUIDA ENTRE EL LÍQUIDO EXTRACELULAR Y EL LÍQUIDO INTRACELULAR

El agua del cuerpo supone, aproximadamente, el 60% del peso corporal, es decir, un adulto de unos 70 kilogramos de peso tiene alrededor de 42 litros. Este líquido está distribuido entre los dos compartimientos principales: 1) el *líquido intracelular*, que representa aproximadamente el 40 % del peso corporal, es decir, unos 28 litros, y 2) el *líquido extracelular*, que equivale aproximadamente al 20 % del peso corporal, o lo que es lo mismo, unos 14 litros en una persona de 70 kilogramos.

Los dos compartimientos principales del líquido extracelular son el *líquido intersticial,* que representa las tres cuartas partes del líquido extracelular, y el *plasma*, que sólo supone una cuarta parte de él, alrededor de 3 litros. El plasma es la porción acelular de la sangre que, continuamente, se está mezclando con el líquido intersticial, a través de los poros de las membranas capilares.

En la sangre hay líquido extracelular e intracelular. La sangre, unos 5 litros en el adulto normal, representa aproximadamente el 8 % del peso corporal. Alrededor del 60 % de la sangre es plasma, y el otro 40 % son eritrocitos. El *hematócrito*, la fracción de la sangre formada por los eritrocitos, normalmente, es de 0.42 en el hombre y de 0.38 en la mujer. En la *anemia* grave, el hematócrito puede caer hasta ser de sólo 0.10, una cifra que apenas es suficiente para mantener la vida. Cuando hay una producción excesiva de eritrocitos se produce una *policitemia*, y el hematocrito puede llegar a ser de hasta 0.65.

La composición de los líquidos extracelular e intracelular es diferente. En el Cuadro 25-2 se compara la composición de los líquidos extracelular e intracelular.

CUADRO 25-2
Composición química de los líquidos extracelular e intracelular

	Intracelular	Extracelular
Na^+ (mmol/litro)	10	142
K^+ (mmol/litro)	140	4
Cl^- (mmol/litro)	4	108
HCO_3^- (mmol/litro)	10	24
Ca^{++} (mmol/litro)	0.0001	2.4
Mg^{++} (mmol/litro)	58	1.2
$SO_4^=$ (mmol/litro)	2	1
Fosfatos (mmol/litro)	75	4
Glucosa (mg/dL)	0-20	90
Aminoácidos (mg/dL)	200?	30
Proteínas (mg/dL)	16	2

Debido a que el plasma y el líquido intersticial, ambos pertenecientes al compartimiento extracelular, están separados por las membranas, muy permeables, de los capilares, sus composiciones iónicas son similares. La principal diferencia entre ellos es que el plasma tiene una mayor concentración de proteínas. Los capilares son poco permeables a las proteínas y por ello, en la mayoría de los tejidos, sólo escapan pequeñas cantidades de ellas hacia los espacios intersticiales.

El líquido intracelular está separado del extracelular por la membrana celular, que tiene una gran permeabilidad selectiva, ya que es permeable al agua, pero no a la mayor parte de los electrólitos del cuerpo. Por esta razón, la concentración del agua y la osmolaridad de los líquidos intracelular y extracelular son, en condiciones de estabilidad, aproximadamente iguales, aunque las concentraciones de los diferentes solutos son muy diferentes en estos compartimientos líquidos.

■

EL PRINCIPIO DE LA DILUCIÓN DEL INDICADOR PUEDE EMPLEARSE PARA MEDIR LOS VOLÚMENES DE LOS DIFERENTES COMPARTIMIENTOS LÍQUIDOS DEL CUERPO (p. 323)

El volumen de un compartimiento líquido del cuerpo puede estimarse inyectando una sustancia en él, dejando que se disperse uniformemente, y midiendo luego la dilución de dicha sustancia. Este método se fundamenta en la suposición de que la cantidad total de la sustancia empleada permanece en el compartimiento que se está analizando. Así, cuando una pequeña cantidad de una sustancia, contenida en una jeringuilla A, se inyecta en un compartimiento B y se deja que se disperse

CUADRO 25-3
Determinación de los volúmenes de los líquidos corporales

Volumen	Indicadores
Agua corporal total	$^{3}H_2O$, $^{2}H_2O$, antipirina
Líquido extracelular	^{22}Na, ^{125}I-iotalamato, inulina
Líquido intracelular	Se calcula como: Agua corporal total − Volumen del líquido extracelular
Volumen plasmático	^{125}I-albúmina, colorante azul de Evans (T-1824)
Volumen sanguíneo	Eritrocitos marcados con ^{51}Cr, o calculado como: Volumen sanguíneo = Volumen plasmático/(1-Hematócrito)
Líquido intersticial	Se calcula como: Volumen del líquido extracelular − Volumen plasmático

por todo el compartimiento hasta que su concentración sea uniforme, se puede emplear la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen B} = \frac{\text{Volumen A} \times \text{Concentración A}}{\text{Concentración B}}$$

Este método puede utilizarse para calcular los volúmenes de casi todos los compartimientos corporales si: 1) se conoce la cantidad de indicador inyectada en el compartimiento (numerador de la ecuación); 2) se conoce la concentración del indicador en el compartimiento; 3) el indicador se distribuye homogéneamente por todo el compartimiento, y 4) el indicador sólo se dispersa por el compartimiento cuyo volumen se pretende medir.

En el Cuadro 25-3 se incluyen algunas de las sustancias indicadoras que pueden emplearse para medir los volúmenes de los diferentes compartimientos líquidos del cuerpo. Los volúmenes de dos de ellos, los líquidos intracelular e intersticial, no pueden medirse directamente sino que deben calcularse a partir de los volúmenes de otros líquidos corporales.

■ LA DISTRIBUCIÓN DE LÍQUIDO ENTRE LOS COMPARTIMIENTOS INTRACELULAR Y EXTRACELULAR SE DEBE, FUNDAMENTALMENTE, AL EFECTO OSMÓTICO DE LOS ELECTRÓLITOS A TRAVÉS DE LA MEMBRANA CELULAR (p. 325)

Como la membrana celular es muy permeable al agua pero relativamente impermeable a los iones, aunque éstos sean pe-

queños, como el sodio y el cloruro, la distribución de líquido entre los compartimientos intracelular y extracelular está determinada, sobre todo, por la presión osmótica de dichos iones. Los fundamentos de la ósmosis y de la presión osmótica se expusieron en el Capítulo 4, por lo que en el presente únicamente se repasarán los principios más importantes, en relación con su aplicación a la regulación del volumen.

La *ósmosis* es la difusión neta de agua a través de una membrana con permeabilidad selectiva, desde una zona en la que la concentración de agua es alta, hasta otra en la que dicha concentración es menor. Cuando se añade un soluto al agua pura, se reduce la concentración de agua de la mezcla y el agua se desplaza hacia la zona con una mayor concentración de soluto. La concentración indica el número total de partículas de soluto en una solución y se mide en *osmoles.* Un osmol equivale a 1 mol (6.02×10^{23}) de partículas de soluto. Para las soluciones biológicas se suele usar el término *miliosmol* (mOsm), que equivale a 1/1000 osmoles.

La concentración osmolar de una solución se llama *osmolalidad*, cuando se expresa en *osmoles por kilogramo de agua*, y *osmolaridad*, cuando se expresa en *osmoles por litro de solución*. La magnitud exacta de presión que se necesita para impedir la ósmosis del agua a través de una membrana semipermeable se llama *presión osmótica.* Cuando se expresa matemáticamente, la presión osmótica (π) es directamente proporcional a la concentración de las partículas osmóticamente activas en dicha solución:

$$\pi = CRT$$

donde C es la concentración de solutos en osmoles por litro, R es la constante de los gases ideales, y T es la temperatura absoluta en grados kelvin. Si π se expresa en milímetros de mercurio (mm Hg), la unidad de presión que más se suele utilizar para los líquidos biológicos, el valor de π es de aproximadamente 19.3 mm Hg para una solución cuya osmolaridad sea de 1 mOsm/litro. Así, por cada miliosmol de gradiente de concentración a través de la membrana celular, se necesita una presión de 19.3 mm Hg para evitar la difusión del agua a través de dicha membrana. Por consiguiente, diferencias muy pequeñas de concentración de solutos pueden provocar una ósmosis rápida de agua a través de la membrana celular.

Las soluciones pueden ser isotónicas, hipotónicas o hipertónicas. Se dice que una solución es *isotónica* si no se produce ninguna presión osmótica a través de la membrana celular cuando una célula normal se coloca en dicha solución. Una solución isotónica tiene la misma osmolaridad que la célula, y ésta no se hincha ni se arruga cuando se coloca en esa solución. Ejemplos de soluciones isotónicas son, la solución de cloruro sódico al 0.9 % o la solución de glucosa al 5 %.

Se dice que una solución es *hipertónica* cuando tiene una concentración de solutos mayor que las células. En este caso, se produce una presión osmótica que hace que el agua salga de

las células hacia la solución, por lo que se reduce el volumen de líquido intracelular y aumenta la concentración del líquido intracelular.

Se dice que una solución es *hipotónica* cuando su concentración de solutos es menor que la de las células. Cuando se coloca una célula en una solución de este tipo, inmediatamente se produce una presión osmótica, que hace que el agua fluya por ósmosis hacia el interior de la célula, hasta que el líquido intracelular tiene una concentración de solutos aproximadamente igual a la del líquido extracelular, o hasta que la célula estalla como consecuencia de la hinchazón excesiva.

■ VOLÚMENES Y OSMOLARIDADES DE LOS LÍQUIDOS EXTRACELULAR E INTRACELULAR EN CONDICIONES ANORMALES (p. 328)

Algunos de los factores que pueden hacer que los volúmenes de los líquidos extracelular e intracelular cambien de manera acusada son: la ingestión de grandes cantidades de agua, la deshidratación, la administración intravenosa de distintas soluciones, la pérdida de grandes cantidades de líquido por el tracto gastrointestinal, y la pérdida de cantidades anormales de líquido con el sudor o a través de los riñones.

Se pueden calcular aproximadamente los cambios de los volúmenes de los líquidos intracelular y extracelular, así como los distintos tipos de tratamientos que se deben seguir, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- *El agua se desplaza rápidamente a través de las membranas celulares;* por tanto, las osmolaridades de los líquidos intracelular y extracelular se mantienen prácticamente iguales entre sí, salvo durante unos pocos minutos, tras un cambio en uno de los compartimientos.
- *Las membranas celulares son casi totalmente impermeables a la mayoría de los solutos;* por consiguiente, las cantidades de osmoles en los líquidos extracelular e intracelular permanecen relativamente constantes, salvo cuando se añaden o se pierden solutos del compartimiento extracelular.

Consecuencias de la adición de una solución salina isotónica, hipertónica o hipotónica al líquido extracelular

Si se añade una solución *isotónica* al compartimiento extracelular, la osmolaridad del líquido extracelular no varía y no se produce ósmosis a través de las membranas celulares. El único efecto que ocurre es un aumento del volumen del líquido extracelular (Fig. 25-1). El sodio y el cloruro, en gran parte, per-

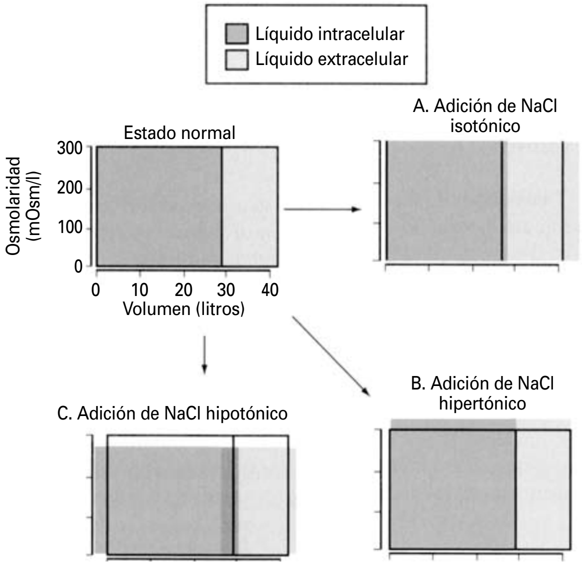


Figura 25-1. Consecuencias de la adición de soluciones isotónicas, hipertónicas e hipotónicas al líquido extracelular después de alcanzarse el equilibrio osmótico. El estado normal está indicado por los trazos continuos, y las desviaciones respecto a la normalidad se indican mediante trazos discontinuos. Los volúmenes de los compartimientos líquidos intracelular y extracelular se representan en las abscisas de los diagramas, y las osmolaridades de dichos compartimientos están representadas en las ordenadas.

manecen en el líquido extracelular, ya que la membrana celular se comporta como si fuese totalmente impermeable para el cloruro sódico.

Si se añade una solución *hipertónica* al líquido extracelular, aumenta la osmolaridad extracelular y, por ósmosis, se produce la salida de agua desde las células hacia el compartimiento extracelular. Los efectos netos son: incremento del volumen extracelular (mayor que el volumen de líquido añadido), disminución del volumen del líquido intracelular, y aumento de la osmolaridad en ambos compartimientos.

Si se añade una solución *hipotónica* al líquido extracelular, la osmolaridad del líquido extracelular disminuye y parte del agua extracelular difunde hacia el interior de las células, hasta que los compartimientos intracelular y extracelular tienen la misma osmolaridad. Tanto el volumen intracelular como el extracelular aumentan cuando se añade una solución hipotónica, aunque el volumen intracelular lo hace en mayor cuantía.

EDEMA: EXCESO DE LÍQUIDO EN LOS TEJIDOS
(p. 331)

Edema intracelular: aumento de la cantidad de líquido intracelular

Hay dos procesos que predisponen especialmente a la hinchazón intracelular: 1) la depresión de los sistemas metabólicos de los tejidos, y 2) la falta de nutrición suficiente de las células. Cuando se dan estas circunstancias, los iones sodio que normalmente entran en las células, ya no pueden ser bombeados fuera de ellas, y el exceso de sodio provoca la entrada de agua en las células por ósmosis.

También puede producirse edema intracelular en los tejidos inflamados. Normalmente, la inflamación tiene un efecto directo sobre las membranas celulares, aumentando su permeabilidad, lo que hace que el sodio y otros iones difundan hacia el interior de las células, con la correspondiente entrada por ósmosis de agua en ellas.

Edema extracelular: Aumento de la cantidad de líquido en los espacios intersticiales

Las dos causas principales del edema extracelular son: 1) una pérdida anormal de líquido desde el plasma hacia los espacios intersticiales a través de los capilares, y 2) un fallo de los vasos linfáticos para retornar el líquido, desde el intersticio a la sangre.

Factores que pueden aumentar la filtración capilar y producir edema del líquido intersticial. Para comprender las causas de la filtración capilar excesiva, conviene repasar los factores que la determinan, ya estudiados en el Capítulo 16. La filtración capilar puede expresarse matemáticamente de la siguiente forma:

$$\text{Filtración} = K_f \times (P_c - P_{li} - \pi_c + \pi_{li})$$

Donde K_f es el coeficiente de filtración capilar, es decir, el producto de la permeabilidad por la superficie de los capilares, P_c es la presión hidrostática capilar, P_{li} es la presión hidrostática del líquido intersticial, π_c es la presión coloidosmótica del plasma en los capilares, y π_{li} es la presión coloidosmótica del líquido intersticial. En esta ecuación, puede verse que cualquiera de *los siguientes cambios puede aumentar la tasa de filtración capilar*:

1. *Aumento del coeficiente de filtración capilar,* lo que permite que se pierdan líquidos y proteínas plasmáticas a través de las membranas de los capilares; esto puede producirse como consecuencia de una reacción alérgica, una infección bacteriana, o por algunas sustancias tóxicas que

dañan las membranas de los capilares e incrementan su permeabilidad a las proteínas plasmáticas.

2. *Aumento de la presión hidrostática capilar*, que puede producirse como consecuencia de una obstrucción de las venas, de un flujo excesivo de sangre desde las arterias hacia los capilares o por una insuficiencia cardíaca en la que el corazón no sea capaz de bombear toda la sangre procedente de las venas.
3. *Disminución de la presión coloidosmótica del plasma,* lo que puede ocurrir como consecuencia de una insuficiencia hepática para producir cantidades suficientes de proteínas plasmáticas (cirrosis hepática), una pérdida de grandes cantidades de proteínas en la orina en ciertas enfermedades renales (síndrome nefrótico), o por pérdidas de grandes cantidades de proteínas a través de zonas de piel con quemaduras graves o con otras lesiones denudantes.
4. *Incremento de la presión coloidosmótica del líquido intersticial,* que provoca el paso de líquido desde el plasma sanguíneo a los espacios tisulares; normalmente esto se produce como consecuencia de un bloqueo linfático, en el que las proteínas no pueden retornar desde los espacios intersticiales hasta la sangre (esto se considera en los siguientes apartados).

La obstrucción linfática produce edema. Cuando se produce un bloqueo de los vasos linfáticos, el edema puede ser especialmente grave ya que las proteínas que escapan hacia el intersticio no tienen otra vía para volver al plasma. Al aumentar la concentración de proteínas, se incrementa la presión coloidosmótica del líquido intersticial, lo que provoca que se pierda una cantidad de líquidos aún mayor desde los capilares.

El bloqueo del flujo linfático puede ser particularmente acusado en las infecciones de los ganglios linfáticos, como ocurre en las *filariasis* (parasitosis por nematodos de tipo filaria). También se puede producir bloqueo de los vasos linfáticos en ciertos tipos de cáncer o después de una intervención quirúrgica, en la que se eliminen o se obstruyen algunos vasos linfáticos.

Factores de seguridad que normalmente impiden el edema

Aunque hay muchas alteraciones que pueden provocar acumulación de líquido en los espacios intersticiales, el trastorno tiene que ser bastante serio antes de que se produzca un edema importante. *Hay tres factores de seguridad que, en condiciones normales, evitan la acumulación de líquido en los espacios intersticiales:*

1. *La distensibilidad de los tejidos es pequeña mientras que la presión hidrostática del líquido intersticial sea negativa.* Una baja distensibilidad, es decir, poco cambio de vo-

lumen por cada milímetro de mercurio de cambio de presión, significa que incrementos pequeños del volumen de líquido intersticial producen grandes aumentos de la presión hidrostática de dicho líquido. Cuando el volumen de líquido intersticial aumenta, la presión hidrostática del mismo se incrementa de manera muy acusada, lo que se opone a que prosiga la excesiva filtración capilar. El factor de seguridad que actúa contra el edema por este efecto es de alrededor de 3 mm Hg en la mayoría de los tejidos, por ejemplo en la piel.

2. *El flujo linfático puede aumentar de 10 a 50 veces.* A través de los vasos linfáticos se produce la salida de grandes cantidades de líquido y de proteínas, como respuesta al aumento de la filtración capilar. Se ha calculado que el factor de seguridad representado por este mecanismo es de unos 7 mm Hg.
3. *Conforme aumenta el flujo linfático, se produce un «lavado» de proteínas del líquido intersticial.* Según aumenta la cantidad de líquido que se filtra hacia el intersticio, también aumentan la presión del líquido intersticial y el flujo linfático. Esto provoca una disminución de la concentración de proteínas en el intersticio debido a que desde éste se eliminan más proteínas que las que se filtran desde los capilares. La disminución de la concentración de proteínas en los líquidos tisulares hace que baje la presión de filtración a través de los capilares y evita que se acumule más líquido. Se ha calculado que el factor de seguridad debido a este mecanismo es de unos 7 mm Hg.

Combinando estos tres efectos de seguridad, el factor de seguridad total que evita el edema es de aproximadamente 17 mm Hg. Por consiguiente, la presión capilar en los tejidos periféricos, teóricamente puede aumentar hasta 17 mm Hg, sin que se produzca edema intersticial.

26

Formación de la orina por los riñones:

I. Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control

Las múltiples funciones de los riñones en el mantenimiento de la homeostasis son:

- Excreción de los productos metabólicos de desecho y de las sustancias químicas extrañas.
- Regulación de los equilibrios hídrico y electrolítico.
- Regulación de la osmolaridad de los líquidos corporales y de las concentraciones de electrolitos.
- Regulación de la presión arterial por medio de la excreción de cantidades variables de sodio y agua y la secreción de sustancias, como la renina, que conducen a la formación de productos vasoactivos, como la angiotensina II.
- Regulación del equilibrio acidobásico mediante la excreción de ácidos y la regulación de los líquidos amortiguadores almacenados.
- Regulación de la producción de eritrocitos por medio de la secreción de eritropoyetina, que estimula la producción de glóbulos rojos.
- Regulación de la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3.
- Síntesis de glucosa a partir de aminoácidos (gluconeogénesis) durante el ayuno prolongado.
- Secreción, metabolismo y excreción de hormonas.

■ LA FORMACIÓN DE LA ORINA ES EL RESULTADO DE LA FILTRACIÓN GLOMERULAR, LA REABSORCIÓN TUBULAR Y LA SECRECIÓN TUBULAR (p. 343)

Una de las funciones principales de los riñones es «limpiar» las sustancias indeseables de la sangre y eliminarlas con la orina, recuperando las sustancias útiles, que son devueltas a la sangre. El primer paso de esta función es la filtración de líquido desde los capilares glomerulares a los túbulos renales, un proceso llamado *filtración glomerular.* A medida que el filtrado glomerular fluye hacia los túbulos, su volumen se va redu-

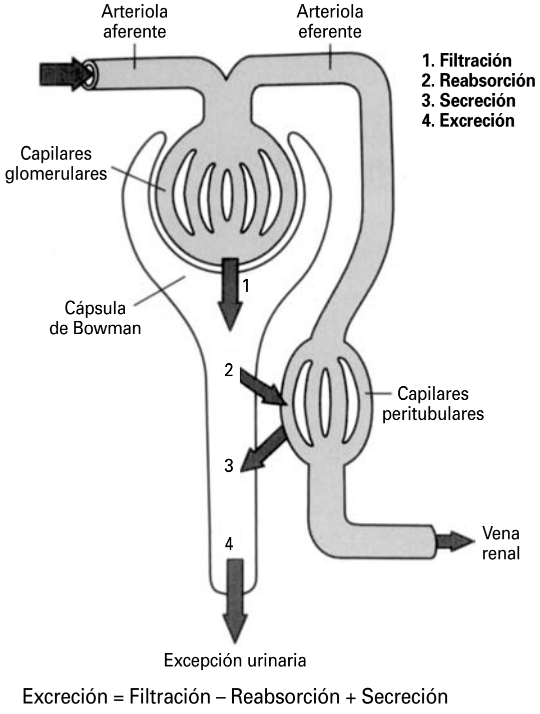


Figura 26-1. Procesos renales básicos que determinan la composición de la orina. La tasa de excreción urinaria de una sustancia es igual a su tasa de filtración, menos su tasa de reabsorción, más su tasa de secreción desde la sangre de los capilares peritubulares hacia el interior de los túbulos.

ciendo y su composición se modifica mediante *reabsorción tubular* (la devolución de agua y solutos desde los túbulos hacia la sangre) y por *secreción tubular* (el movimiento neto de agua y solutos hacia los túbulos), cada uno de los cuales es sumamente variable y dependiente de las necesidades del cuerpo. Así, la excreción de cada sustancia en la orina implica una combinación concreta de filtración, reabsorción y secreción (Fig. 26-1), que se expresa mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Excreción urinaria} = \text{Filtración} - \text{Reabsorción} + \text{Secreción}$$

Cada uno de estos procesos está controlado fisiológicamente y, obviamente, se pueden producir cambios de la excreción por modificaciones de la filtración glomerular, de la reabsorción tubular o de la secreción tubular.

La nefrona es la unidad estructural y funcional del riñón. Cada riñón está formado por aproximadamente un millón de nefronas y cada una de ellas es capaz de formar orina. Una nefrona está formada por: un penacho de *capilares glomerulares,* que en conjunto reciben la denominación de *glomérulo,* y en el cual se filtran grandes cantidades de líquido desde la sangre; una cápsula, llamada *cápsula de Bowman,* que rodea al glomérulo; y un largo *túbulo* en el que el líquido filtrado se transforma en orina, mientras se va desplazando hacia la *pelvis renal,* que recibe la orina procedente de todas las nefronas.

El túbulo renal está subdividido en las siguientes secciones principales, cada una de las cuales tiene unas características estructurales y funcionales diferentes: 1) el *túbulo proximal*, que se encuentra en la porción externa del riñón (corteza); 2) el *asa de Henle,* que a su vez, está formada por una rama descendente y otra ascendente, hundidas en la zona interna del riñón (médula); 3) el *túbulo distal*, situado en la corteza renal, y 4) el *túbulo de conexión,* el *túbulo colector cortical* y el *conducto colector cortical*, que se inicia en la corteza y se hunde en la médula para desembocar en 5) el *conducto colector medular*. La orina pasa desde la pelvis renal a la *vejiga urinaria,* donde se almacena hasta que finalmente es expulsada fuera del cuerpo mediante el proceso de la *micción*.

El flujo sanguíneo renal representa aproximadamente el 22 % del gasto cardíaco. La sangre se dirige hacia los riñones por sendas *arterias renales*, que se ramifican progresivamente para formar las *arterias interlobulares*, las *arterias arciformes*, las *arterias interlobulillares* y las *arteriolas aferentes*, que son las que dan origen a los capilares glomerulares, en los que se inicia la filtración del líquido y de los solutos. Los capilares de cada glomérulo se reúnen para formar una *arteriola eferente*, que da lugar a una segunda red capilar, formada por los *capilares peritubulares*, que rodean a los túbulos renales. Los capilares peritubulares van a desembocar en los vasos del sistema venoso, que corren paralelos a los del sistema arterial y que son, sucesivamente, las *venas interlobulillares*, las *venas arciformes*, las *venas interlobulares*, y las *venas renales*, que salen de los riñones junto a las arterias renales y a los uréteres. Los *vasos rectos* son capilares peritubulares especializados que se hunden en la médula renal y corren paralelos a las asas de Henle. La zona externa del riñón, la corteza renal, recibe la mayor parte del riego sanguíneo renal, y únicamente del 1 % al 2 % del flujo sanguíneo renal recorre los vasos rectos, que son los que irrigan la médula renal.

Las dos características principales de la circulación renal son: 1) la elevada tasa de flujo sanguíneo (aproximadamente 1100 mL/min para un hombre de 70 kilogramos) con respecto a la masa de tejido de los riñones (los dos riñones juntos pesan unos de 300 gramos), y 2) la presencia de dos redes capilares, la glomerular y la peritubular, dispuestas en serie y separadas por las arteriolas eferentes. Los capilares glomerulares filtran grandes cantidades de líquido y de solutos, gran parte de los

cuales se reabsorben desde los túbulos renales hacia el interior de los capilares peritubulares.

El flujo sanguíneo renal depende del gradiente de presión a través de la vascularización renal y de la resistencia vascular renal total, según se expresa en la siguiente fórmula:

$$\text{Flujo sanguíneo renal} = \frac{(\text{Presión en la arteria renal} - \text{Presión en la vena renal})}{\text{Resistencia vascular renal total}}$$

La resistencia vascular renal total es la suma de las resistencias vasculares de cada tramo vascular concreto, es decir, la suma de las resistencias vasculares de las arterias, las arteriolas, los capilares y las venas. La mayor parte de la resistencia vascular renal se debe principalmente a tres tramos: las arterias interlobulillares, las arteriolas aferentes y las arteriolas eferentes.

■ LA FILTRACIÓN GLOMERULAR, PRIMER PASO EN LA FORMACIÓN DE LA ORINA (p. 345)

La composición del filtrado glomerular es prácticamente idéntica a la del plasma, salvo que, virtualmente, carece de proteínas (sólo contiene un 0.03 % aproximadamente). La tasa de filtración glomerular (TFG) normalmente es de unos 125 mL/-min, es decir, equivalente a un 20 % del flujo plasmático renal; por tanto, la fracción del flujo plasmático renal que se filtra (*fracción de filtración*) es, por término medio, del 0.2 aproximadamente.

La TFG depende de la *presión de filtración neta* a través de los capilares glomerulares y del *coeficiente de filtración capilar glomerular* (K_f), que es el producto de la permeabilidad por el área superficial de los capilares:

$$\text{TFG} = K_f \times \text{Presión de filtración neta}$$

La presión de filtración neta es la suma de las presiones hidrostática y coloidosmótica a través de los capilares glomerulares e incluye: 1) la presión hidrostática en el interior de los capilares, es decir, la presión hidrostática glomerular (P_G), que normalmente es de unos 60 mm Hg y favorece la filtración; 2) la presión hidrostática en la cápsula de Bowman fuera de los capilares (P_B), que normalmente es de unos 18 mm Hg y se opone a la filtración; 3) la presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas de los capilares glomerulares (π_G), que tiene un valor promedio de 33 mm Hg y se opone a la filtración, y 4) la presión coloidosmótica de las proteínas en la cápsula de Bowman (π_B), cuyo valor es próximo a cero y, por tanto, en condiciones normales, tiene un efecto casi nulo en la filtración. Por todo ello,

$$\text{Presión de filtración neta} = P_G - P_B - \pi_G = 10 \text{ mm Hg}$$
$$\text{TFG} = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G) = 125 \text{ mL/min}$$

Una reducción del coeficiente de filtración capilar glomerular (K_f) hace que disminuya la TFG. Aunque las variaciones del K_f tienen un efecto proporcional sobre la TFG, este no es el principal mecanismo de control fisiológico de la TFG. No obstante, en algunas enfermedades, como en la *hipertensión* no controlada y la *diabetes mellitus*, la TFG se reduce debido al aumento de grosor de la membrana de los capilares glomerulares, lo que provoca una disminución del K_f; también se producen efectos similares como consecuencia de lesiones graves de los capilares o de la pérdida total del área superficial de filtración capilar.

El aumento de la presión en la cápsula de Bowman disminuye la TFG. Normalmente, las variaciones de presión en la cápsula de Bowman no afectan a la TFG; no obstante, en ciertas patologías, por ejemplo cuando se produce una *obstrucción de las vías urinarias*, la presión en la cápsula de Bowman puede llegar a aumentar tanto que finalmente se produce una reducción de la TFG. Por ejemplo, la precipitación del calcio o del ácido úrico puede llevar a la formación de «cálculos» que quedan alojadas en las vías urinarias, con frecuencia en un uréter, impidiendo el flujo normal de la orina y aumentando la presión en la cápsula de Bowman.

El aumento de la presión coloidosmótica en los capilares glomerulares disminuye la TFG. Los dos factores que influyen sobre la presión coloidosmótica en los capilares glomerulares son: 1) la presión coloidosmótica arterial, y 2) la fracción de plasma que se filtra a través de los capilares glomerulares (fracción de filtración). Un aumento de cualquiera de dichos factores puede hacer que se incremente la presión coloidosmótica en los capilares glomerulares. A la inversa, una reducción de la presión coloidosmótica del plasma arterial o de la fracción de filtración, reducirá la presión coloidosmótica glomerular. Como la fracción de filtración viene dada por el cociente entre la TFG y el flujo plasmático renal, una disminución de este último producirá un aumento de la fracción de filtración. Incluso cuando la presión hidrostática glomerular es constante, la disminución del flujo sanguíneo renal tiende a incrementar la presión coloidosmótica glomerular y a disminuir la TFG.

El aumento de la presión hidrostática en los capilares glomerulares incrementa la TFG. La presión hidrostática glomerular depende de tres variables, cada una de las cuales está regulada fisiológicamente:

- La *presión arterial.* El aumento de la presión arterial tiende a elevar la presión hidrostática glomerular y a incrementar la TFG. No obstante, este efecto normalmente se ve amortiguado por mecanismos de *autorregulación*, que minimizan el efecto de la presión sanguínea sobre la presión hidrostática glomerular.

- La *resistencia de las arteriolas aferentes.* El aumento de la resistencia de las arteriolas aferentes disminuye la presión hidrostática glomerular y la TFG.
- La *resistencia de las arteriolas eferentes.* El aumento de la resistencia de las arteriolas eferentes se opone al flujo de la sangre procedente de los capilares glomerulares y, por tanto, hace que aumente la presión hidrostática glomerular, razón por la cual, la TFG tiende a aumentar, siempre que el incremento de la resistencia de las arteriolas eferentes no llegue a reducir demasiado el flujo sanguíneo renal. Cuando se produce una constricción fuerte de las arteriolas eferentes (por ejemplo, una que llegue a triplicar su resistencia), la gran disminución del flujo sanguíneo renal llega a ser más importante que la compensación debida al incremento de la presión hidrostática glomerular y se reduce la TFG.

LA FILTRACIÓN GLOMERULAR Y EL FLUJO SANGUÍNEO RENAL ESTÁN CONTROLADOS POR SISTEMAS NEUROHUMORALES Y POR MECANISMOS INTRARRENALES

(p. 351)

Los factores determinantes de la TFG más variables y sometidos a control fisiológico son la presión hidrostática glomerular y la presión coloidosmótica en los capilares glomerulares. Estas variables, a su vez, están controladas por el sistema nervioso simpático, hormonas y autacoides (sustancias vasoactivas que se liberan en los riñones) y otros sistemas intrarrenales de control por retroalimentación.

La activación del sistema nervioso simpático disminuye la TFG. La activación fuerte del sistema nervioso simpático provoca constricción de las arteriolas renales y disminuye el flujo sanguíneo renal y la TFG. Este efecto es el más importante para reducir la TFG cuando existen trastornos intensos y agudos, como los que se desencadenan en una reacción defensiva, una isquemia cerebral o una hemorragia importante.

Las hormonas y los autacoides controlan la TFG y el flujo sanguíneo renal. Varias hormonas y autacoides también pueden influir sobre la TFG y el flujo sanguíneo renal, de la forma siguiente:

- *La noradrenalina y la adrenalina,* que se liberan desde la médula suprarrenal, provocan constricción de las arteriolas aferentes y eferentes y disminuyen la TFG y el flujo sanguíneo renal.
- *La endotelina*, un péptido que se libera por las células endoteliales vasculares dañadas de los riñones o de otros tejidos, también provoca constricción de las arteriolas renales y descensos de la TFG y del flujo sanguíneo renal.
- *La angiotensina II,* produce mayor constricción de las arteriolas eferentes que de las arteriolas aferentes y, por consi-

guiente, tiende a aumentar la presión hidrostática glomerular y a disminuir el flujo sanguíneo renal. Normalmente, el incremento de la producción de angiotensina II se produce cuando disminuye la presión arterial o cuando se reduce el volumen sanguíneo, circunstancias que tienden a reducir la TFG. En estos casos, el aumento de la cantidad de angiotensina II ayuda a evitar la disminución de la TFG mediante la constricción de las arteriolas eferentes.

- *El óxido nítrico de origen endotelial* disminuye la resistencia vascular e incrementa la TFG y el flujo sanguíneo renal. El óxido nítrico de origen endotelial es un autacoide que se libera desde las células endoteliales vasculares de todo el cuerpo y es muy importante para evitar la vasoconstricción excesiva de los riñones.
- *Las prostaglandinas* (especialmente la PGE_2 y la PGI_2), probablemente no tienen mucha importancia en la regulación de la TFG y del flujo sanguíneo renal en condiciones normales. No obstante, las prostaglandinas pueden amortiguar los efectos vasoconstrictores renales de los nervios simpáticos o de la angiotensina II, sobre todo, sus efectos sobre las arteriolas aferentes. El bloqueo de la síntesis de prostaglandinas (por ejemplo, con la administración de aspirina o de otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos) puede producir una disminución significativa de la TFG y del flujo sanguíneo renal, sobre todo en los pacientes en los que el volumen de líquido extracelular está disminuido como resultado de vómitos, diarrea, deshidratación o tratamiento con diuréticos.

Autorregulación de la TFG y del flujo sanguíneo renal (p. 353)

En los riñones normales, una disminución de la presión arterial hasta un valor tan bajo como 75 mm Hg, o un aumento hasta una cifra tan alta como 160 mm Hg, sólo causan una pequeña variación de la TFG. Esta constancia relativa de la TFG y del flujo sanguíneo renal se consideran como una *autorregulación*. La autorregulación de la TFG y del flujo sanguíneo renal no es perfecta, pero evita que se produzcan grandes variaciones de la TFG y, por tanto, de la excreción renal de agua y solutos, que de otra manera podrían ocurrir como consecuencia de cambios de la presión sanguínea.

La *retroalimentación tubuloglomerular* es el mecanismo fundamental de autorregulación renal. Este sistema de retroalimentación tiene dos partes: 1) un mecanismo arteriolar aferente, y 2) un mecanismo arteriolar eferente. Ambos dependen de la disposición anatómica especial del *complejo yuxtaglomerular*. El complejo yuxtaglomerular está formado por *células de la mácula densa*, en la porción inicial del túbulo distal, y por *células yuxtaglomerulares* en las paredes de las arteriolas aferentes y eferentes. Cuando disminuye la presión sanguínea, se reduce la cantidad de cloruro sódico en las célu-

las de la mácula densa, que son capaces de detectar estas variaciones. La reducción de la concentración de cloruro sódico en la mácula densa, a su vez, produce dos efectos principales: 1) disminución de la resistencia de las arteriolas aferentes, lo que eleva la presión hidrostática glomerular y la TFG hasta valores normales, y 2) aumento de la liberación de renina por las células juxtaglomerulares de las arteriolas aferentes y eferentes, lo que incrementa la formación de angiotensina II. Entonces, la angiotensina II constriñe las arteriolas eferentes y aumenta tanto la presión hidrostática glomerular como la TFG hasta alcanzar unos niveles normales.

El *mecanismo miogénico* contribuye en la autorregulación del flujo sanguíneo renal y la TFG. Este mecanismo hace referencia a la capacidad intrínseca de los vasos sanguíneos para contraerse cuando aumenta la presión sanguínea. La constricción evita que los vasos se estiren demasiado y, mediante el aumento de la resistencia vascular, también contribuye a evitar los incrementos excesivos del flujo sanguíneo renal y de la TFG cuando aumenta la presión sanguínea. A la inversa, cuando disminuye la presión sanguínea, el mecanismo miogénico también contribuye a disminuir la resistencia vascular.

Otros factores que modifican el flujo sanguíneo renal y la TFG

- Una *alimentación con abundantes proteínas* aumenta la TFG y el flujo sanguíneo renal, en parte por estimulación del crecimiento de los riñones, pero también porque reduce la resistencia vascular renal. Un mecanismo que contribuye a este efecto de las proteínas sobre la TFG es la retroalimentación tubuloglomerular. Una alimentación con abundantes proteínas aumenta la liberación de aminoácidos a la sangre, los cuales se reabsorben en el túbulo proximal por un sistema de cotransporte con el sodio. A su vez, esto hace que aumente la reabsorción de aminoácidos y de sodio en el túbulo proximal, disminuyendo la cantidad de cloruro sódico que llega a la mácula densa, por lo que disminuye la resistencia de las arteriolas aferentes y aumenta la TFG.
- La *hiperglucemia*, como la que se produce en la diabetes mellitus no controlada, también puede incrementar el flujo sanguíneo renal y la TFG, por retroalimentación tubuloglomerular, debido a que la glucosa, igual que los aminoácidos, se cotransporta con el sodio en los túbulos proximales.
- Los *glucocorticoides* aumentan el flujo sanguíneo renal y la TFG, ya que reducen la resistencia vascular renal.
- La *fiebre* aumenta el flujo sanguíneo renal y la TFG, ya que también reduce la resistencia vascular renal.
- Con la *edad* disminuye el flujo sanguíneo renal y la TFG, principalmente como consecuencia de la reducción del número de nefronas funcionales; el flujo sanguíneo renal se reduce aproximadamente un 10 % cada década, a partir de los 40 años de edad.

27

Formación de la orina por los riñones:

II. Procesamiento tubular del filtrado glomerular

■ REABSORCIÓN Y SECRECIÓN POR LOS TÚBULOS RENALES (p. 359)

Cuando el filtrado glomerular entra en un túbulo renal, recorre sucesivamente las diferentes partes de éste: el *túbulo proximal*, el *asa de Henle*, el *túbulo distal*, el *túbulo colector* y, por último, en *conducto colector*, para finalmente ser excretado como orina. A lo largo de este recorrido, algunas sustancias se reabsorben desde los túbulos hacia la sangre de los capilares peritubulares, mientras que otras se secretan desde la sangre hacia el interior de los túbulos. La orina resultante y todas las sustancias presentes en ella representan la suma de los tres procesos principales que se producen en los riñones:

Excreción urinaria = Filtración glomerular –
– Reabsorción tubular + Secreción tubular

Secreción tubular: el movimiento neto de solutos desde los capilares peritubulares hacia el interior de los túbulos

Algunas sustancias entran en los túbulos, no sólo por filtración glomerular, sino también por secreción desde los capilares peritubulares hacia el interior de los túbulos, lo que se produce por dos procesos: 1) difusión simple de la sustancia desde los capilares peritubulares hacia el intersticio renal, y 2) movimiento de la sustancia a través del epitelio tubular por transporte activo o pasivo. Entre las sustancias que se secretan activamente al interior de los túbulos se encuentran los iones *potasio* e *hidrógeno* y algunos *ácidos orgánicos* y *bases orgánicas.*

Reabsorción de solutos disueltos desde los túbulos hacia los capilares peritubulares

Para que una sustancia pueda reabsorberse, primero tiene que transportarse a través de la membrana epitelial del túbulo renal

hacia el líquido intersticial y luego, a través de la membrana capilar peritubular, para ser devuelta a la sangre. Los solutos pueden transportarse, bien sea a través de las propias membranas celulares *(vía transcelular),* tanto por transporte activo como pasivo, o por los espacios existentes entre células contiguas *(vía paracelular),* por transporte pasivo. El agua se transporta a través de las células epiteliales o entre ellas, por ósmosis.

Después de su absorción hacia el líquido intersticial, el agua y los solutos se transportan a través de las paredes de los capilares peritubulares mediante una *ultrafiltración* debida a la presión hidrostática y a la presión coloidosmótica. A diferencia de lo que ocurre en los capilares glomerulares, que filtran grandes cantidades de líquido y de solutos, los capilares peritubulares tienen una gran capacidad de reabsorción y los líquidos y solutos se mueven rápidamente desde el intersticio hacia la sangre.

Las tasas de reabsorción de las diferentes sustancias son muy variables. Algunas de las sustancias que se filtran, como la glucosa o los aminoácidos, se reabsorben casi totalmente en los túbulos, de forma que su tasa de excreción urinaria es prácticamente nula (Cuadro 27-1).

La mayor parte de los iones del plasma, como el sodio, el cloruro y el bicarbonato, también se reabsorben en grandes cantidades en los túbulos, pero sus tasas de reabsorción y de excreción urinaria varían en función de las necesidades del cuerpo. Los productos metabólicos de desecho, como la urea o la creatinina, se reabsorben muy poco y se excretan en cantidades relativamente grandes. La reabsorción tubular es muy selectiva, lo que permite que los riñones puedan excretar ciertas sustancias independientemente de otras.

El transporte activo necesita energía y puede mover solutos en contra de su gradiente electroquímico. El transporte que está acoplado directamente a una fuente de energía, como la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP), se llama *transporte activo primario.* Un buen ejemplo es el de la bomba ATPasa de sodio-potasio, la cual realiza un papel importante en la reabsorción de sodio en muchas partes de la nefrona. En las zonas basales y laterales de las células epiteliales de los túbulos, la *membrana basolateral*, la bomba ATPasa de sodio-potasio es muy activa, y el ATP se hidroliza usándose la energía que se libera para el transporte de iones sodio desde el interior de las células hacia el intersticio. Simultáneamente, el potasio se transporta desde el intersticio hacia el interior de las células. Este bombeo de sodio, a través de la membrana basolateral y hacia fuera de las células, favorece la difusión pasiva de sodio a través de la *membrana luminal* (la dispuesta hacia la luz del túbulo) hacia el interior de éstas y la difusión pasiva de potasio desde el interior de las células hacia la luz del túbulo.

En algunas partes de las nefronas hay mecanismos adicionales para mover grandes cantidades de sodio hacia el interior de las células. En los túbulos proximales hay extensos *bordes en*

CUADRO 27-1
Tasas de filtración, reabsorción y excreción de distintas sustancias por los riñones

	Cantidad filtrada	Cantidad reabsorbida	Cantidad excretada	Reabsorción de la carga filtrada (%)
Glucosa (g/día)	180	180	0	100
Bicarbonato (mEq/día)	4320	4318	2	>99.9
Sodio (mEq/día)	25 560	25 410	150	99.4
Cloruro (mEq/día)	19 440	19 260	180	99.1
Urea (g/día)	46.8	23.4	23.4	50
Creatinina (g/día)	1.8	0	1.8	0

cepillo en la cara luminal de la membrana, que hacen que la superficie sea 20 veces mayor. También hay *proteínas transportadoras de sodio*, que unen iones sodio en la superficie luminal de la membrana y los liberan en el interior de las células proporcionando una *difusión facilitada* de sodio a través de la membrana al interior de la célula. Estas proteínas transportadoras de sodio también son importantes para el transporte activo secundario de otras sustancias, como la glucosa y los aminoácidos.

La reabsorción activa secundaria de glucosa y aminoácidos se produce a través de la membrana de los túbulos renales. En el transporte activo secundario, dos o más sustancias interactúan con una determinada proteína específica, de la membrana y ambas atraviesan juntas dicha membrana (cotransporte). Cuando una sustancia, por ejemplo el sodio, difunde a favor de su gradiente electroquímico, la energía que se libera se utiliza para que la otra sustancia (por ejemplo la glucosa) sea transportada en contra de su gradiente electroquímico. El transporte activo secundario no necesita energía directamente del ATP o de otras fuentes con fosfatos de alta energía; en lugar de esto, la energía que se utiliza es la que se libera por la difusión facilitada simultánea de la sustancia que se transporta a favor del gradiente electroquímico.

Para las sustancias que se transportan activamente, es frecuente que se alcance un nivel máximo de transporte. Muchos nutrientes, como la glucosa o los aminoácidos, se reabsorben por transporte activo secundario junto con el sodio. En la mayoría de los casos, la reabsorción de estas sustancias tiene un nivel de *transporte máximo,* que indica el ritmo máximo de reabsorción de dichas sustancias. Cuando la cantidad de estas sustancias en el filtrado supera el transporte máximo, el exceso se excreta. El *umbral* es la carga tubular a la que se supera el transporte máximo en una o más nefronas, apareciendo el soluto en cuestión en la orina. Generalmente, el umbral se alcanza a un valor de carga tubular ligeramente inferior al que corresponde al transporte máximo, ya que no todas las nefronas tienen el mismo transporte máximo y algunas excretan glucosa antes de que otras alcancen su nivel máximo de transporte.

La reabsorción pasiva de agua por ósmosis está acoplada a la reabsorción de sodio. Cuando los solutos se transportan hacia fuera de los túbulos, por mecanismos de transporte tanto primarios como secundarios, sus concentraciones disminuyen en el interior de los túbulos y aumentan en el intersticio. Esto origina un gradiente de concentración que hace que el agua se desplace por ósmosis en la misma dirección en que se produce el transporte de los solutos, es decir, desde la luz tubular hacia el intersticio. Algunas partes de los túbulos renales, especialmente los *túbulos proximales, son muy permeables al agua,* y la reabsorción se produce tan rápidamente que sólo se produce un pequeño gradiente de concentración a través de su membrana. *Sin embargo, en las ramas ascendentes de las asas de Henle, la permeabilidad para el agua siempre es pequeña,* de ma-

nera que casi no se reabsorbe agua aunque el gradiente osmótico sea grande. *En los túbulos distales, los túbulos colectores y los conductos colectores, la permeabilidad para el agua depende de la presencia o ausencia de hormona antidiurética (ADH).* En presencia de la ADH, estos tramos de los túbulos renales son muy permeables al agua.

Algunos solutos se reabsorben por difusión pasiva. Cuando los iones sodio, que están cargados positivamente, se reabsorben a través de las células de los túbulos, otros iones negativos, como por ejemplo el cloruro, también tienden a difundir pasivamente siguiendo la vía paracelular (entre las células). También se produce reabsorción de cloruro debido al gradiente de concentración que se genera cuando se reabsorbe agua desde los túbulos por ósmosis, con lo que los iones cloruro se van concentrando en la luz de los túbulos.

Las sustancias sin carga, como la urea, también se reabsorben pasivamente desde los túbulos, ya que, como consecuencia de la reabsorción osmótica de agua, estos solutos tienden a concentrarse en la luz tubular, lo que favorece su difusión hacia el intersticio renal. La urea y otros muchos productos de desecho no pueden entrar en los túbulos tan rápidamente como el agua, por lo que en la orina se excretan grandes cantidades de estas sustancias.

■ REABSORCIÓN Y SECRECIÓN A LO LARGO DE LAS DISTINTAS PORCIONES DE LA NEFRONA (p. 365)

Los túbulos proximales tienen una gran capacidad de reabsorción. Aproximadamente el 65 % de las cargas filtradas de agua, sodio, cloro, potasio y de otros electrólitos se reabsorben en los túbulos proximales. Por ello una de las funciones más importantes de los túbulos proximales es la recuperación de sustancias útiles para el cuerpo, como la glucosa, los aminoácidos, las proteínas, el agua y los electrólitos. Por el contrario, no son tan permeables para los productos de desecho y en ellos se reabsorbe un porcentaje mucho menor de la carga filtrada de estas sustancias.

El asa de Henle está formada por tres porciones funcionalmente distintas: *la rama descendente delgada, la rama ascendente delgada y la rama ascendente gruesa.* El asa de Henle se hunde hacia el interior del riñón, es decir, hacia la médula renal, y realiza un papel importante en la concentración de la orina. *La rama delgada descendente del asa de Henle es muy permeable al agua,* que se reabsorbe rápidamente desde el líquido tubular hacia el intersticio hiperosmótico (en la médula renal, la osmolaridad se eleva hasta 1200-1400 mOsm/litro). Aproximadamente el 20 % del volumen del filtrado glomerular se reabsorbe en la rama descendente del asa de Henle, por lo que el líquido tubular se va haciendo hiperosmótico a medida que se desplaza hacia la médula renal.

En las ramas ascendentes delgada y gruesa del asa de Henle, la permeabilidad al agua es prácticamente nula, pero en ellas se reabsorben grandes cantidades de sodio, cloruro y potasio, lo que hace que el líquido túbulo se diluya (se haga hipotónico) a medida que se mueve de vuelta hacia la corteza. Al mismo tiempo, el transporte activo de cloruro sódico fuera de la rama ascendente delgada del asa de Henle hacia el intersticio hace que la concentración de estos iones en el líquido intersticial de la médula renal sea muy elevada. Como en el túbulo proximal, la reabsorción de cloruro sódico en el asa de Henle está estrechamente ligada a la actividad de la bomba ATPasa de sodio-potasio de la membrana basolateral. Además, el cloruro sódico se transporta rápidamente a través de la membrana luminal por un *cotransporte de 1-sodio, 2-cloruro* y *1-potasio.* Aproximadamente el 25 % de las cargas filtradas de sodio, cloruro y potasio se reabsorben en el asa de Henle, sobre todo en la rama ascendente gruesa, donde también se reabsorben grandes cantidades de otros iones, como calcio, bicarbonato y magnesio.

En la zona inicial del túbulo distal se diluye el líquido tubular. La rama ascendente gruesa del asa de Henle desemboca en el túbulo distal. La primera porción del túbulo distal forma parte del *complejo yuxtaglomerular* que realiza una regulación, por retroalimentación, de la tasa de filtración glomerular (TFG) y del flujo sanguíneo a esa misma nefrona. El tramo inmediatamente siguiente del túbulo distal tiene casi las mismas características que la rama ascendente gruesa del asa de Henle y reabsorbe con avidez la mayoría de los iones, pero es prácticamente impermeable al agua y a la urea. Por esta razón, se denomina *porción diluyente,* ya que también diluye el líquido tubular. El líquido que sale de esta porción, normalmente tiene una osmolaridad de unos 100 mOsm/litro.

La última porción del túbulo distal y el túbulo colector cortical son similares. La segunda mitad del túbulo distal y el túbulo colector cortical tienen unas características funcionales similares. Anatómicamente, ambos tramos están formados por dos tipos de células: 1) las *células principales*, que reabsorben sodio y agua desde la luz y secretan potasio hacia ella, y 2) las *células intercalares*, que reabsorben iones potasio y secretan iones hidrógeno hacia la luz tubular.

Las membranas tubulares de ambos segmentos son casi totalmente impermeables a la urea, y su permeabilidad al agua está controlada por la concentración de ADH. Cuando existen concentraciones elevadas de ADH, estos segmentos son muy permeables al agua. La reabsorción de sodio y la secreción de potasio por parte de las células principales están controladas por la *aldosterona*. La secreción de iones hidrógeno por parte de las células intercalares realiza un papel importante en la regulación acidobásica de los líquidos corporales (que se considera más adelante).

Los conductos colectores medulares son los últimos lugares en los que se procesa la orina. Aunque los conductos

colectores medulares reabsorben menos del 10 % del agua y del sodio filtrados, son extraordinariamente importantes para la determinación de la excreción final de agua y de solutos. Las características especiales de esta porción tubular son las siguientes:

1. Su permeabilidad para el agua está crontrolada por la ADH; cuando la concentración de ADH es elevada, el agua se reabsorbe rápidamente, reduciéndose así el volumen de la orina y concentrándose los solutos en ésta.
2. El conducto colector medular es muy permeable a la urea, lo que permite que parte de la urea del interior del túbulo se reabsorba hacia el intersticio medular, ayudando así a elevar la osmolalidad de la médula renal, lo que contribuye a aumentar la capacidad global de los riñones para formar una orina concentrada.
3. Segrega iones hidrógeno en contra de un gradiente de concentración elevado, por lo que realiza una función importante en la regulación ácidobásica.

■ REGULACIÓN DE LA REABSORCIÓN TUBULAR (p. 371)

Como es esencial mantener un equilibrio exacto entre la reabsorción tubular y la filtración glomerular, hay muchos mecanismos nerviosos, hormonales y locales, que regulan la tasa de reabsorción y la TFG. Una característica importante de la reabsorción tubular es que la excreción de agua y la de solutos pueden regularse de manera independiente, especialmente por mecanismos hormonales de control.

Equilibrio glomerulotubular: Capacidad de los túbulos para aumentar la tasa de reabsorción como respuesta al aumento de la carga tubular. Si aumenta la TFG, la tasa absoluta de reabsorción tubular también se incrementa casi proporcionalmente a la subida de la TFG. El equilibrio glomerulotubular ayuda a impedir la sobrecarga de las porciones más distales de los túbulos renales cuando aumenta la TFG. No obstante, el equilibrio glomerulotubular no puede evitar totalmente los cambios de la TFG cuando hay alguna alteración de la excreción urinaria.

Los capilares peritubulares y las fuerzas físicas del líquido intersticial renal modifican la reabsorción tubular. A medida que el filtrado glomerular recorre los túbulos renales, se reabsorben más del 99 % del agua y la mayor parte de los solutos, primero hacia el intersticio renal y luego hacia los capilares peritubulares. De los 125 mL/min de líquido que normalmente se filtran desde los capilares glomerulares, aproximadamente 124 mL/min se reabsorben a los capilares peritubulares.

La reabsorción capilar peritubular está regulada por la presión hidrostática y la coloidosmótica a través de los capilares y por el coeficiente de filtración capilar (K_f), como se indica en la siguiente fórmula:

$$\text{Reabsorción} = K_f \times (P_c - P_{li} - \pi_c + \pi_{li})$$

donde P_c es la presión hidrostática capilar peritubular, P_{li} es la presión hidrostática del líquido intersticial, π_c es la presión coloidosmótica de las proteínas del plasma en los capilares peritubulares, y π_{li} es la presión coloidosmótica de las proteínas en el intersticio renal. Los dos factores determinantes de la reabsorción en los capilares peritubulares que están directamente influidos por los cambios hemodinámicos renales son la presión hidrostática y la presión coloidosmótica de los capilares peritubulares. Por su parte, la presión hidrostática de los capilares peritubulares depende de: 1) la presión arterial, y 2) la resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes (Cuadro 27-2).

La presión coloidosmótica de los capilares tubulares depende de: 1) la presión coloidosmótica del plasma de la circulación sistémica, y 2) de la *fracción de filtración*, que es el cociente TFG/flujo plasmático renal. Si aumenta la fracción de filtración, también lo hará la cantidad de plasma que se filtra a través de los capilares glomerulares y, en consecuencia, más se concentrarán las proteínas que queden por detrás. Por tanto, el incremento de la fracción de filtración tiende a aumentar la tasa de reabsorción en los capilares peritubulares.

Los aumentos de la presión arterial reducen la reabsorción tubular. Incluso los aumentos pequeños de la presión arterial pueden aumentar las tasas de excreción urinaria de sodio y agua, unos fenómenos que se conocen respectivamente como *natriuresis de presión* y *diuresis de presión.* Hay tres

CUADRO 27-2

Factores que pueden influir sobre la reabsorción en los capilares peritubulares

$\uparrow P_c \longrightarrow$		$\downarrow$ Reabsorción
	•	$\downarrow R_A \rightarrow \uparrow P_c$
	•	$\downarrow R_E \rightarrow \uparrow P_c$
	•	$\uparrow$ Presión arterial $\rightarrow \uparrow P_c$
$\uparrow \pi_c \longrightarrow$		$\uparrow$ Reabsorción
	•	$\uparrow \pi_A \rightarrow \uparrow \pi_c$
	•	$\uparrow$ FF $\rightarrow \uparrow \pi_c$
$\uparrow K_f \longrightarrow$		$\uparrow$ Reabsorción

P_c, presión hidrostática en los capilares peritubulares; R_A y R_E, resistencias de las arteriolas aferentes y eferentes, respectivamente; π_c, presión coloidosmótica en los capilares peritubulares; π_A, presión coloidosmótica en el plasma de las arterias sistémicas; FF, fracción de filtración.

mecanismos primarios por los que los aumentos de la presión arterial aumentan la excreción urinaria:

1. El aumento de la presión arterial produce pequeños incrementos del flujo sanguíneo renal y de la TFG. En los riñones normales, el flujo sanguíneo renal y la TFG, generalmente varían menos de un 10 % cuando la presión arterial oscila entre 75 y 160 mm Hg, debido a los mecanismos de autorregulación renal ya considerados.
2. El aumento de la presión arterial eleva la presión hidrostática en los capilares peritubulares, especialmente en los vasos rectos de la médula renal; esto, a su vez, hace que disminuya la reabsorción capilar peritubular, lo que incrementa la reentrada de sodio hacia la luz de los túbulos y, por tanto, disminuye la reabsorción neta de sodio y de agua, y aumenta la producción de orina.
3. El aumento de la presión arterial también hace que disminuya la formación de angiotensina II, lo que hace que la reabsorción de sodio en los túbulos renales disminuya mucho (como se considera más adelante).

La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. La aldosterona, que segrega la corteza suprarrenal, actúa fundamentalmente sobre las *células principales* de los túbulos colectores corticales estimulando la bomba ATPasa de sodio-potasio, por lo que se incrementa la reabsorción de sodio desde los túbulos y la secreción de potasio hacia ellos. En ausencia de aldosterona, como ocurre en la destrucción o insuficiencia de las glándulas suprarrenales *(enfermedad de Addison),* se produce una pérdida notable de sodio del cuerpo y la acumulación de potasio. A la inversa, el exceso de secreción de aldosterona, como sucede en los pacientes con tumores suprarrenales *(síndrome de Conn),* se asocia con la retención de sodio y el agotamiento de potasio.

La angiotensina II aumenta la reabsorción de sodio y agua. La angiotensina II, la hormona más potente del cuerpo de todas las relacionadas con la retención de sodio, incrementa la reabsorción de sodio y de agua mediante tres efectos principales:

1. La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona, que, a su vez, aumenta la reabsorción de sodio.
2. La angiotensina II estimula la constricción de las arteriolas eferentes, lo que reduce la presión hidrostática en los capilares peritubulares y aumenta la fracción de filtración al reducir el flujo sanguíneo renal. Estos dos efectos tienden a incrementar la fuerza de reabsorción en los capilares peritubulares y se produce el correspondiente aumento de reabsorción tubular de sodio y agua.
3. La angiotensina II estimula directamente la reabsorción de sodio, sobre todo en los túbulos proximales.

Todos estos efectos de la angiotensina II producen una retención considerable de sodio y agua por parte de los riñones

en situaciones relacionadas con una presión sanguínea baja, una disminución del volumen de líquido extracelular, o con ambas, como ocurre durante una hemorragia o cuando se ha perdido sal y agua de los líquidos corporales.

La ADH aumenta la reabsorción de agua. La ADH, que se segrega por la hipófisis posterior, aumenta la permeabilidad al agua del túbulo distal, el túbulo colector y el conducto colector, lo que permite que estos segmentos de la nefrona reabsorban gran cantidad de agua y se forme una orina muy concentrada. Estos efectos ayudan al cuerpo a conservar agua en circunstancias como la deshidratación, durante la cual se estimula mucho la secreción de ADH. En ausencia de ADH, estos segmentos de la nefrona son casi totalmente impermeables al agua, por lo que los riñones excretan grandes cantidades de orina diluida.

El péptido auricular natriurético disminuye la reabsorción de sodio y agua. Determinadas células de las aurículas del corazón, cuando se distienden debido a un aumento del volumen plasmático, producen el llamado *péptido auricular natriurético.* Una concentración elevada de este péptido inhibe la reabsorción de sodio y agua por los túbulos renales, por lo que aumenta la excreción tanto de sodio como de agua.

La hormona paratiroidea incrementa la reabsorción de calcio y disminuye la reabsorción de fosfatos. La hormona paratiroidea es una de las hormonas reguladoras de la cantidad de calcio y de fosfato más importantes del cuerpo. Su acción principal en los riñones es aumentar la reabsorción tubular de calcio, sobre todo en los túbulos distales. Otra acción de la hormona paratiroidea es la inhibición de la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal.

La activación del sistema nervioso simpático incrementa la reabsorción de sodio. La estimulación del sistema nervioso simpático favorece la constricción de las arteriolas aferentes y eferentes, por lo que se reduce la TFG. Al mismo tiempo, la activación simpática incrementa directamente la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y en la rama ascendente del asa de Henle, y estimula la liberación de renina y la formación de angiotensina II.

■ EMPLEO DE LAS TÉCNICAS DE ACLARAMIENTO PARA CUANTIFICAR LA FUNCIÓN RENAL (p. 377)

El aclaramiento renal es el volumen de plasma que es depurado totalmente de una sustancia por minuto. Para una sustancia *X,* el aclaramiento renal viene dado por la relación entre la tasa de excreción de dicha sustancia *X* y su concentración en el plasma, tal como se indica en la siguiente expresión:

$$C_X = (U_X \times V)/P_X$$

en la que C_X es el aclaramiento renal en mL/min, $U_X \times V$ es la tasa de excreción de la sustancia *X* (U_X es la concentración de *X* en la orina, y V es la tasa de flujo urinario en mL/min), y P_X es la concentración de *X* en el plasma. Los aclaramientos renales pueden usarse para cuantificar diversos aspectos de las funciones renales, como las tasas de filtración glomerular, de reabsorción tubular y de secreción tubular de diferentes sustancias.

Se puede usar el aclaramiento renal de creatinina o de inulina para calcular la TFG. La *creatinina*, un producto del metabolismo del músculo esquelético, se filtra en el glomérulo pero no se reabsorbe ni se segrega en cantidades apreciables en los túbulos; por ello, los 125 mL/min de plasma que se filtran en los túbulos están depurados de creatinina. Esto indica que el aclaramiento renal de creatinina es aproximadamente igual a la TFG. Por esta razón, es frecuente el uso del aclaramiento de creatinina como indicador de la TFG. Una medida de la TFG aún más precisa es el aclaramiento de *inulina,* un polisacárido que no se reabsorbe ni se secreta en los túbulos renales.

Para estimar el flujo plasmático renal puede utilizarse el aclaramiento del ácido paraaminohipúrico (PAH). Algunas sustancias, como el PAH, se filtran a través de los túbulos, y no se reabsorben, pero sí se segregan en ellos. Por ello, el aclaramiento renal de tales sustancias es mayor que la TFG. De hecho, aproximadamente el 90 % del plasma que fluye por los riñones está totalmente aclarado de PAH, y este aclaramiento renal de PAH (C_{PAH}) puede utilizarse para calcular el flujo plasmático renal, según la fórmula:

$$C_{PAH} = (U_{PAH} \times V)/P_{PAH} \cong \text{Flujo plasmático renal}$$

en la que U_{PAH} y P_{PAH} son las concentraciones de PAH en la orina y en el plasma, respectivamente, y V es la tasa de flujo urinario.

La *fracción de filtración* es el cociente entre la TFG y el flujo plasmático renal. Si el flujo plasmático renal es de 650 mL/min y la TFG de 125 mL/min, la fracción de filtración será 125/650, es decir, 0.19.

La reabsorción tubular o la secreción tubular también pueden calcularse usando los aclaramientos renales. Para las sustancias que se reabsorben totalmente en los túbulos, por ejemplo los aminoácidos o la glucosa, el aclaramiento tiene un valor de 0, ya que su tasa de excreción urinaria es 0. Para las sustancias que se reabsorben mucho, como el sodio, normalmente el aclaramiento es de menos del 1 % de la TFG, o inferior a 1 mL/min. Generalmente, los productos metabólicos de desecho, como la urea, se reabsorben poco y tienen unas tasas de aclaramiento relativamente altas.

La tasa de reabsorción tubular se calcula como la diferencia entre la tasa de filtración de una sustancia ($TFG \times P_X$) y la tasa de excreción urinaria ($U_X \times V$), es decir:

$$\text{Reabsorción}_X = (TFG \times P_X) - (U_X \times V)$$

Si la tasa de excreción de una sustancia es mayor que su carga filtrada, entonces, su tasa de aparición en la orina representa la suma de su tasa de filtración glomerular más su tasa de secreción tubular; por ello, la tasa de secreción de una sustancia es la diferencia entre su tasa de excreción en la orina y la tasa a la que se filtra, es decir:

$$\text{Secreción}_X = (U_X \times V) - (TFG \times P_X)$$

28

Regulación de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular

Para funcionar adecuadamente, las células deben estar bañadas por un líquido extracelular con una concentración relativamente constante de electrólitos y de otros solutos. La concentración total de solutos en el líquido extracelular (la osmolaridad) está determinada por la cantidad de soluto dividida por el volumen del líquido extracelular. Los solutos más abundantes en el líquido extracelular son el sodio y el cloruro, por lo tanto, la osmolaridad del líquido extracelular está determinada fundamentalmente por las cantidades extracelulares de cloruro sódico y de agua, las cuales, a su vez, dependen del equilibrio entre los aportes y la excreción de dichas sustancias.

En este capítulo se tratarán los mecanismos que permiten a los riñones excretar una orina tanto diluida como concentrada y, por lo tanto, regular la concentración de cloruro sódico en el líquido extracelular y su osmolaridad, así como los mecanismos que controlan la ingestión de líquidos.

■ EL RIÑÓN EXCRETA EL EXCESO DE AGUA MEDIANTE LA FORMACIÓN DE UNA ORINA DILUIDA (p. 381)

Cuando en el organismo hay un exceso de agua, los riñones pueden excretar una orina con una osmolaridad de tan sólo 50 mOsm/litro; a la inversa, cuando existe un déficit de agua, los riñones pueden excretar orina con una concentración de 1200 a 1400 mOsm/litro. También es muy importante que los riñones pueden excretar tanto un gran volumen de orina diluida, como uno pequeño de orina concentrada, sin que se produzcan cambios importantes de la tasa de excreción de solutos.

La hormona antidiurética controla la concentración de la orina. Cuando la osmolaridad de los líquidos corporales aumenta por encima de lo normal, el lóbulo posterior de la hipófisis secreta más hormona antidiurética (ADH), que incrementa la permeabilidad al agua de los túbulos distales y de los conductos colectores, lo que permite que se reabsorba un gran volumen

de agua y disminuya el volumen de la orina, sin que se modifique notablemente la tasa de excreción renal de solutos.

Cuando hay un exceso de agua en el organismo y la osmolaridad del líquido extracelular está reducida, empieza a disminuir la secreción de ADH, reduciéndose así la permeabilidad de los túbulos distales y de los conductos colectores respecto al agua, lo que conduce a la excreción de grandes cantidades de orina diluida.

La excreción de una orina diluida se debe a la disminución de la cantidad de ADH y a la menor reabsorción de agua. Cuando se forma el filtrado glomerular, su osmolaridad es aproximadamente la misma que la del plasma (300 mOsm/litro). A medida que el líquido fluye por los túbulos proximales, los solutos y el agua se reabsorben en proporciones similares, de manera que sólo se producen pequeñas variaciones de la osmolaridad. Cuando el líquido recorre la rama descendente del asa de Henle, se reabsorbe agua y el líquido tubular alcanza el equilibrio con el líquido intersticial circundante, que es muy hipertónico ya que su osmolaridad es de 1200 - 1400 mOsm/litro. En la rama ascendente del asa de Henle, en especial en el segmento grueso, se reabsorben ávidamente el sodio, el potasio y el cloruro, pero debido a que esta porción del túbulo es impermeable al agua, incluso en presencia de ADH, el líquido tubular va diluyéndose a medida que recorre la porción inicial del túbulo distal. *Con independencia de la presencia de ADH, el líquido que sale de la porción inicial del túbulo distal es hiposmótico, con una osmolaridad aproximada de sólo la tercera parte de la del plasma.*

Cuando la orina diluida procedente de la porción inicial del túbulo distal entra en la porción final del mismo, es decir, en el túbulo contorneado, en los túbulos colectores de la corteza y en los conductos colectores de la médula renal, se produce una reabsorción adicional de cloruro sódico. En ausencia de ADH, el túbulo es relativamente impermeable al agua, y la reabsorción adicional de solutos hace que el líquido tubular se diluya aún más, disminuyendo su osmolaridad hasta niveles tan bajos como 50 mOsm/litro. Esto interrumpe la reabsorción de agua mientras la reabsorción de solutos continúa, con lo cual se excreta un gran volumen de orina diluida (Fig. 28-1).

■ EL RIÑÓN CONSERVA AGUA MEDIANTE LA FORMACIÓN DE UNA ORINA CONCENTRADA
(p. 383)

Cuando se produce un déficit de agua en el cuerpo y la osmolaridad del plasma y la concentración de ADH son elevadas, los riñones producen una orina concentrada debido a que continúan excretando solutos mientras incrementan la reabsorción de agua y disminuyen el volumen de orina. *Los dos requisitos básicos para la producción de una orina concentrada son:*

- *Una concentración elevada de ADH,* lo que permite que los túbulos distales y colectores reabsorban agua con gran avidez.
- *Una elevada osmolaridad del líquido intersticial de la médula renal.*

Normalmente, el líquido tubular que abandona el asa de Henle está diluido, con una osmolaridad de aproximadamente sólo 100 mOsm/litro. El intersticio medular renal que rodea a los túbulos colectores normalmente está muy concentrado, con gran cantidad de sodio y de urea, debido a la actuación del *mecanismo de contracorrientes,* que depende de las especiales características de permeabilidad del asa de Henle. A medida que el líquido entra en los túbulos distales y, finalmente, en los túbulos y conductos colectores, el agua se va reabsorbiendo hasta que la osmolaridad del líquido tubular se equilibra con la del líquido intersticial circundante que hay en la médula renal. Este proceso hace que se produzca una orina concentrada, con una osmolaridad de 1200 a 1400 mOsm/litro, cuando hay una concentración elevada de ADH (Fig. 28-1).

El mecanismo multiplicador de contracorriente produce una osmolaridad alta en la médula renal. Para que la osmolaridad en la médula renal aumente hasta alcanzar valores entre 1200 y 1400 mOsm/litro deben acumularse en el intersticio medular solutos mucho más que agua. Una vez que esto ha ocurrido, la osmolaridad elevada de la médula renal se mantiene por medio de un equilibrio entre las entradas y salidas de solutos y de agua.

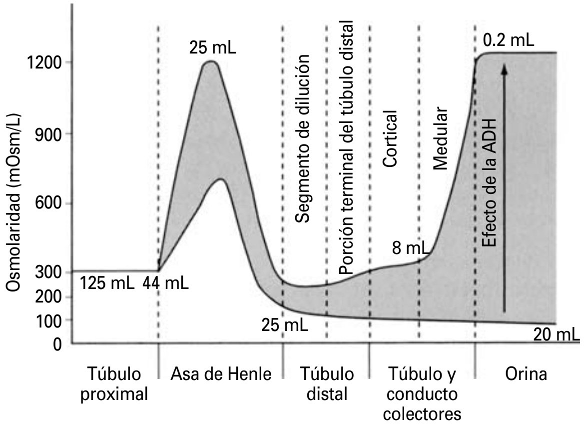


Figura 28-1. Cambios de la osmolaridad del líquido tubular a medida que recorre los diferentes segmentos del sistema tubular en presencia de concentraciones altas de ADH y en ausencia de ADH. (Los valores numéricos indican los volúmenes aproximados, en mililitros por minuto, o las osmolaridades, en miliosmoles por litro, del líquido circulante por los diferentes segmentos tubulares.)

Los factores principales que contribuyen al incremento de la concentración de solutos en la médula renal son los siguientes:

- Transporte activo de iones sodio y cotransporte de potasio, cloruro y otros iones desde el interior del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle hacia el intersticio medular.
- Transporte activo de iones desde los túbulos colectores al intersticio medular.
- Difusión de grandes cantidades de urea desde el interior de los conductos colectores de la médula hacia el intersticio medular.
- Difusión de tan sólo pequeñas cantidades de agua desde los túbulos colectores al intersticio medular, mucho menor que la reabsorción de solutos hacia el intersticio medular, y difusión prácticamente nula de agua desde la rama ascendente del asa de Henle hacia la médula.

El intercambio por contracorrientes en los vasos rectos mantiene la osmolaridad de la médula renal. Los vasos rectos, por los que el flujo sanguíneo se dirige hacia la médula renal, tienen dos características especiales que contribuyen al mantenimiento de las concentraciones elevadas de solutos:

1. *El flujo sanguíneo por los vasos rectos es pequeño,* ya que representa solamente entre el 1 y el 2 % del flujo sanguíneo renal total. Este escaso flujo es suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos y contribuye a minimizar la pérdida de solutos desde el intersticio medular.
2. *Los vasos rectos actúan como intercambiadores por contracorriente,* minimizando el lavado de solutos desde el intersticio medular. Este intercambio por contracorriente puede producirse gracias a que los capilares de los vasos rectos tienen forma de U.

Al descender la sangre hacia el interior de la médula, se va concentrando progresivamente debido a que los capilares de los vasos rectos son muy permeables tanto al agua como a los solutos. Sin embargo, al ascender la sangre de vuelta hacia la corteza renal, se hace progresivamente menos concentrada a medida que los solutos difunden de regreso hacia el intersticio de la médula renal y el agua retorna al interior de los vasos rectos. Por tanto, aunque a través de los vasos rectos se produce un intercambio de grandes cantidades de líquido y de solutos, sólo se produce una pequeña pérdida neta de solutos del líquido intersticial.

■ CUANTIFICACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN Y DILUCIÓN RENAL DE LA ORINA MEDIANTE LOS ACLARAMIENTOS OSMOLAR Y DE «AGUA LIBRE» (p. 391)

Cuando la orina es diluida, se excreta mayor cantidad de agua que de solutos, y cuando la orina es concentrada se excretan

más solutos que agua. La tasa de aclaramiento de solutos de la sangre puede expresarse como el *aclaramiento osmolar* (C_{osm}), que es una medida del volumen de plasma aclarado (depurado) de solutos en cada minuto:

$$C_{osm} = (U_{osm} \times V)/P_{osm}$$

donde U_{osm} es la osmolaridad de la orina, V la tasa de flujo de orina y P_{osm} la osmolaridad del plasma.

Las tasas relativas a las que se excretan los solutos y el agua se pueden determinar utilizando el concepto de *aclaramiento de agua libre* (C_{H_2O}), que se define como la diferencia entre la excreción de agua (tasa de flujo de orina) y el aclaramiento osmolar:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} = V - (U_{osm} \times V)/P_{osm}$$

La tasa de aclaramiento de agua libre es la velocidad a la que los riñones excretan agua libre de solutos. *Cuando el aclaramiento de agua libre es positivo, los riñones están eliminando el exceso de agua, y cuando es negativo, los riñones están eliminando el exceso de solutos de la sangre y se está conservando agua.*

Trastornos de la capacidad de concentración urinaria

Puede aparecer un deterioro de la capacidad de los riñones para concentrar la orina cuando se presenta una o más de las siguientes anomalías:

- *Disminución de la secreción de ADH,* que es a lo que se conoce como *diabetes insípida «central»*. Esta enfermedad se debe a la incapacidad para producir o liberar ADH desde el lóbulo posterior de la hipófisis, como consecuencia de algún traumatismo craneal, infecciones o malformaciones congénitas.
- *Incapacidad de los riñones para responder a la ADH,* que es lo que se conoce como *diabetes insípida «nefrogénica».* Esta enfermedad puede estar producida por un fallo del mecanismo de contracorriente para producir un intersticio de la médula renal hiperosmótico o por la incapacidad de los túbulos distales y colectores y de los conductos colectores para responder a la ADH. *Muchas enfermedades renales diferentes pueden deteriorar el mecanismo de concentración*, en especial aquellas que producen una lesión de la médula renal. Además, *el deterioro de la función del asa de Henle*, como el que producen los diuréticos que inhiben la reabsorción de electrólitos en dicho segmento, puede afectar a la capacidad de concentrar la orina. Los *aumentos excesivos del flujo sanguíneo de la médula renal*, pueden «lavar» algu-

nos solutos de la médula y reducir la capacidad máxima de concentración. Independientemente de la cantidad de ADH que exista, la concentración máxima de la orina está limitada por el grado de hiperosmolaridad del intersticio de la médula renal.

Ciertos fármacos, como el litio (que se utiliza para tratar trastornos maníaco-depresivos) y las tetraciclinas (que se utilizan como antibióticos), pueden reducir la capacidad de los segmentos distales de las nefronas para responder a la ADH.

■ CONTROL DE LA OSMOLARIDAD Y DE LA CONCENTRACIÓN DE SODIO DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR (p. 392)

La regulación de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular están muy relacionadas, ya que el sodio es el ion más abundante en el compartimiento extracelular. Normalmente, la concentración de sodio en el plasma se regula dentro de unos límites estrechos, de 140 a 145 mEq/litro, con una concentración media de aproximadamente 142 mEq/litro. La osmolaridad media es de unos 300 mOsm/litro (aproximadamente 282 mOsm/litro cuando se corrige para la atracción interiónica) y casi nunca varía más de un 2% a 3%.

Aunque hay muchos mecanismos que intervienen en el control de las cantidades de sodio y de agua que se excretan por los riñones, hay dos sistemas principales relacionados con la concentración de sodio y con la osmolaridad del líquido extracelular: 1) el sistema de retroacción de los osmorreceptores-ADH, y 2) el mecanismo de la sed.

El sistema de retroacción de los osmorreceptores-ADH

Cuando la osmolaridad (concentración plasmática de sodio) aumenta por encima de lo normal, el sistema de retroacción de los osmorreceptores-ADH funciona de la siguiente manera:

- El aumento de la osmolaridad del líquido extracelular estimula las células osmorreceptoras del hipotálamo anterior, próximas al núcleo supraóptico, que envían impulsos hacia el lóbulo posterior de la hipófisis.
- Los potenciales de acción que llegan a la hipófisis posterior (neurohipófisis) estimulan la liberación de la ADH almacenada en las vesículas secretoras de las terminaciones nerviosas.
- La ADH es transportada por la corriente sanguínea hasta los riñones, donde aumenta la permeabilidad al agua de los tú-

bulos distales, los túbulos colectores corticales y los conductos colectores medulares.
- Este aumento de la permeabilidad al agua de los segmentos distales de la nefrona produce un aumento de la reabsorción de agua y la excreción de un volumen pequeño de orina concentrada. Esto, a su vez, produce dilución de los solutos del líquido extracelular, con lo que se corrige la concentración excesiva inicial del líquido extracelular.

Cuando el líquido extracelular se hace demasiado diluido (hiposmótico) se produce una secuencia de acontecimientos contraria.

La ADH se sintetiza en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y se libera desde la neurohipófisis. En el hipotálamo hay dos tipos de neuronas gigantes que sintetizan ADH: 1) aproximadamente cinco sextas partes de la cantidad total de ADH se sintetizan en el *núcleo supraóptico,* y 2) la otra sexta parte se sintetiza en el *núcleo paraventricular.* Desde ambos núcleos salen axones que se dirigen hacia la neurohipófisis. Cuando se ha sintetizado la ADH, se transporta a lo largo de los axones o las neuronas que terminan en la neurohipófisis.

La secreción de ADH en respuesta a un estímulo osmótico es rápida, de forma que la concentración de ADH en el plasma puede aumentar varias veces en pocos minutos, lo que constituye un sistema rápido de modificación de la excreción renal de agua.

Estimulación refleja cardiovascular de la liberación de ADH debida a la disminución de la presión arterial, la disminución del volumen sanguíneo o ambos mecanismos. La liberación de ADH se controla también por reflejos cardiovasculares, entre ellos: 1) los *reflejos barorreceptores arteriales,* y 2) los *reflejos cardiopulmonares,* ya tratados ambos en el Capítulo 18. Los estímulos aferentes viajan por los *nervios vagos* y *glosofaríngeos* para conectar, por sinapsis, en el núcleo del tracto solitario. Las proyecciones de este núcleo retransmiten los estímulos hacia los núcleos del hipotálamo que controlan la síntesis y la secreción de ADH. Siempre que se produce una disminución de la presión y del volumen sanguíneo, como sucede durante una hemorragia, el aumento de la secreción de ADH debido a estos reflejos produce un aumento de la reabsorción de líquido en los riñones, lo que contribuye a restablecer la presión sanguínea y el volumen sanguíneo normales.

Aunque la regulación normal diaria de la secreción de ADH depende fundamentalmente de los cambios de la osmolaridad del plasma, las variaciones importantes del volumen sanguíneo, como las que se producen en las hemorragias, también producen grandes aumentos de la concentración de ADH.

Otros estímulos que producen la secreción de ADH. En el Cuadro 28-1 se muestra un resumen de los diversos factores que pueden aumentar o disminuir la secreción de ADH.

CUADRO 28-1
Regulación de la secreción de ADH

Aumento de ADH	Disminución de ADH
↑ Osmolaridad plasmática	↓ Osmolaridad plasmática
↓ Volumen sanguíneo	↑ Volumen sanguíneo
↓ Presión sanguínea	↑ Presión sanguínea
Náusea	
Hipoxia	
Fármacos:	Fármacos:
Morfina	Alcohol
Nicotina	Clonidina (un antihipertensivo)
Ciclofosfamida	Haloperidol (un bloqueante dopaminérgico)

FUNCIÓN DE LA SED EN EL CONTROL DE LA OSMOLARIDAD Y DE LA CONCENTRACIÓN DE SODIO DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR (p. 395)

Los riñones reducen al mínimo la pérdida de líquido mediante el sistema de retroacción de los osmorreceptores-ADH; no obstante, hace falta un aporte adecuado de líquido para poder compensar cualquier pérdida de éste por el sudor, por la respiración o a través del tracto intestinal. La ingestión de líquido está regulada por el mecanismo de la sed que, junto al mecanismo de los osmorreceptores-ADH, mantiene un estrecho control de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular.

Muchos de los estímulos relacionados con el control de la secreción de ADH también aumentan la sed, que se puede definir como el deseo consciente de beber agua (Cuadro 28-2).

Dos de los estímulos principales de la sed son el incremento de la osmolaridad del líquido extracelular y la disminución del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial. Un tercer estímulo importante de la sed es la *angiotensina II*. Como la producción de angiotensina II se estimula por la dis-

CUADRO 28-2
Control de la sed

Aumento de la sed	Disminución de la sed
↑ Osmolaridad	↓ Osmolaridad
↓ Volumen sanguíneo	↑ Volumen sanguíneo
↓ Presión sanguínea	↑ Presión sanguínea
↑ Angiotensina II	↓ Angiotensina II
Sequedad de la boca	Distensión gástrica

minución del volumen sanguíneo y por la bajada de la presión arterial, su efecto sobre la sed, así como su acción sobre los riñones, disminuyendo la excreción de líquido, contribuye a normalizar tanto el volumen como la presión sanguínea.

Otros estímulos que influyen sobre la ingestión de líquidos son la sequedad de la boca y de las mucosas del esófago y el grado de distensión gástrica. Estos estímulos del tracto gastrointestinal tienen una duración relativamente breve, y la sensación de sed sólo desaparece totalmente cuando la osmolaridad del plasma, el volumen sanguíneo, o ambos, se normalizan.

Los mecanismos de los osmorreceptores-ADH y de la sed actúan juntos para controlar la osmolaridad extracelular. En las personas normales, estos dos mecanismos trabajan en paralelo para regular de manera precisa la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular, a pesar de los riesgos constantes de deshidratación. Incluso con riesgos añadidos, como la ingestión excesiva de sal, estos mecanismos de retroacción son capaces de mantener la osmolaridad plasmática razonablemente constante. Cuando falla uno de los mecanismos, bien sea el de la ADH o bien el de la sed, generalmente el otro todavía puede mantener relativamente constantes la osmolaridad y la concentración de sodio extracelular, siempre que la ingestión de líquido sea suficiente para compensar el volumen obligatorio diario de orina y las pérdidas de agua producidas por la respiración, el sudor y las pérdidas gastrointestinales. Sin embargo, cuando ambos mecanismos, el de la ADH y el de la sed, fallan simultáneamente, no se pueden controlar adecuadamente ni la concentración de sodio ni la osmolaridad. En ausencia de estos mecanismos, no existe ningún otro sistema de retroacción capaz de regular adecuadamente la osmolaridad plasmática.

Normalmente, la angiotensina II y la aldosterona no tienen un papel importante en el control de la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular. Como se indicó en el Capítulo 27, la angiotensina II y la aldosterona son las dos hormonas más importantes que intervienen en la regulación de la reabsorción tubular renal de sodio. A pesar de la importancia de estas dos hormonas en la regulación de la excreción de sodio, no tienen efectos importantes sobre la concentración plasmática de sodio por dos razones:

1. La angiotensina II y la aldosterona aumentan tanto la reabsorción de sodio como la de agua por los túbulos renales, por lo que se produce un aumento del volumen del líquido extracelular y de la *cantidad* de sodio, pero no un cambio significativo de la *concentración* de sodio.
2. Mientras que los mecanismos de la ADH y de la sed funcionen normalmente, cualquier tendencia al aumento de la concentración plasmática de sodio se compensa por el incremento de la ingestión de agua o por el de secreción de ADH, que tiende a diluir el líquido extracelular hasta normalizarlo.

En condiciones extremas, relacionadas con la pérdida total de la secreción de aldosterona como consecuencia de una suprarrenalectomía o en la enfermedad de Addison, se produce una gran pérdida renal de sodio, que puede conducir a una disminución de su concentración plasmática. Una de las razones por las que ocurre esto es que las grandes pérdidas de sodio van acompañadas de una intensa disminución del volumen y de la presión arterial, las cuales activan el mecanismo de la sed, lo que a su vez, produce una mayor dilución de la concentración plasmática de sodio, a pesar de que el aumento del aporte de agua ayuda a minimizar la disminución del volumen de los líquidos corporales. Hay condiciones extremas en las que la concentración plasmática de sodio puede variar de manera muy acusada, incluso aunque los mecanismos de la ADH y de la sed funcionen correctamente. Aun así, estos mecanismos constituyen, con mucha diferencia, el sistema de retroacción más potente del cuerpo para controlar la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular.

29

Integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular; regulación renal de potasio, calcio, fosfato y magnesio

■ CONTROL DEL VOLUMEN DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR (p. 401)

Al tratar la regulación del volumen del líquido extracelular, tenemos que considerar los factores que regulan la cantidad de cloruro sódico presente en el líquido extracelular, ya que sus variaciones suelen producir cambios paralelos de dicho volumen, siempre que los mecanismos de la hormona antidiurética (ADH)-sed, funcionen de manera adecuada. En la mayoría de los casos, el grueso de la regulación del volumen extracelular se realiza en los riñones, que tienen que adaptar su excreción a la ingestión de sal y agua.

En condiciones de equilibrio, la excreción de sodio se adapta con precisión a la ingestión de sodio. Una consideración importante del control global de la excreción de sodio (o la de cualquier otro electrólito) es que, en condiciones de equilibrio, una persona tiene que excretar aproximadamente la misma cantidad de sodio que ingiere. Incluso con anomalías que producen cambios importantes de la excreción de sodio, el equilibrio entre la ingestión y la excreción, generalmente se restablece en pocos días.

La excreción de sodio se controla mediante la modificación de las tasas de filtración glomerular o de reabsorción tubular. Los riñones modifican la excreción de sodio y agua cambiando la tasa de filtración, la de reabsorción tubular o ambas, ya que:

Excreción = Filtración glomerular − Reabsorción tubular

Como ya se ha indicado, tanto la filtración glomerular como la reabsorción tubular se regulan por varios factores, entre ellos, las hormonas, la actividad simpática y la presión arterial. En condiciones normales, la tasa de filtración glomerular (TFG) es de aproximadamente unos 180 litros/día, la reabsorción tubular es de 178.5 litros/día, y la excreción de orina es de 1.5 litros/día. Por tanto, pequeñas variaciones de la TFG o de la reabsorción tubular tienen la posibilidad de producir grandes cambios de la excreción renal.

La reabsorción tubular y la TFG suelen estar reguladas de manera sumamente precisa, de manera que la excreción renal se adapta exactamente a los aportes de agua y electrólitos. Incluso cuando se producen alteraciones de la TFG y de la reabsorción tubular, los cambios de la excreción urinaria se reducen al mínimo debido a la existencia de diversos mecanismos amortiguadores. Dos de los mecanismos amortiguadores intrarrenales son: 1) *el equilibrio glomerulotubular*, que permite que los túbulos renales aumenten su tasa de reabsorción en respuesta al incremento de la TFG y a la carga de sodio filtrada, y 2) *la retroacción de la mácula densa,* mediante la cual, el aumento del suministro de cloruro sódico a los túbulos distales, debido al aumento de la TFG o a la reducción de la reabsorción de sodio en los túbulos proximales o en las asas de Henle, produce la constricción de las arteriolas aferentes y disminuye la TFG.

Como ninguno de estos dos mecanismos intrarrenales de retroacción actúa de manera totalmente perfecta para restablecer la excreción urinaria, las variaciones de la TFG o de la reabsorción tubular pueden producir cambios importantes de la excreción de sodio y de agua. Cuando esto sucede, entran en acción los *mecanismos sistémicos de retroacción*, como los cambios de presión sanguínea o los hormonales, que finalmente equilibran la excreción de sodio a los aportes de éste.

■ IMPORTANCIA DE LA NATRIURESIS POR PRESIÓN Y DE LA DIURESIS POR PRESIÓN EN EL MANTENIMIENTO DEL EQUILIBRIO DE SODIO Y DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES (p. 402)

Uno de los mecanismos más potentes de control del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular, así como del mantenimiento del equilibrio de sodio y del equilibrio del agua, es el efecto de la presión sanguínea sobre la excreción de sodio y de agua (*natriuresis de presión* y *diuresis de presión,* respectivamente). Como se indicó en el Capítulo 19, esta retroacción entre los riñones y la circulación también tiene una función importante en la regulación a largo plazo de la presión sanguínea.

La diuresis de presión se refiere al efecto que la elevación de la presión sanguínea ejerce para incrementar el volumen de la orina, mientras que la natriuresis de presión se refiere al

incremento de la excreción de sodio que se produce cuando aumenta la presión sanguínea. Como tanto la diuresis de presión como la natriuresis de presión se producen de forma paralela, en lo sucesivo nos referiremos a ambos, simplemente, como *natriuresis de presión.*

La natriuresis de presión es el elemento clave del *mecanismo de retroacción entre los riñones y los líquidos corporales.* Cuando se producen cambios en los aportes de sodio y agua, este mecanismo ayuda a mantener el equilibrio y reduce al mínimo las variaciones del volumen sanguíneo, del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial, de la siguiente forma:

1. Un aumento de la ingestión de líquido (suponiendo que estos contengan sodio) mayor que la excreción urinaria, produce retención temporal de líquido en el organismo, así como un pequeño aumento del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular.
2. Un aumento del volumen sanguíneo incrementa la presión media de llenado circulatorio y el gasto cardíaco.
3. Un aumento del gasto cardíaco eleva la presión arterial y ésta, a su vez, incrementa la excreción de orina a través de la natriuresis de presión. La pendiente de la relación normal de la natriuresis de presión indica que sólo se necesita un pequeño aumento de la presión sanguínea para que la excreción de orina aumente varias veces.
4. Un aumento de la excreción de líquido equilibra el incremento de la ingestión, impidiendo que se siga acumulando más líquido.

El mecanismo de retroacción entre los riñones y los líquidos corporales evita la acumulación continuada de sal y agua en el organismo cuando aumentan la ingestión de sal y agua. Mientras la función renal sea normal y la natriuresis de presión funcione adecuadamente, los grandes cambios de la ingestión de sal y agua pueden compensarse con pequeñas variaciones del volumen sanguíneo, del volumen del líquido extracelular y de la presión sanguínea. Cuando la ingestión de líquido es menor de lo normal, se produce la secuencia de sucesos contraria.

■ DISTRIBUCIÓN DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR ENTRE LOS ESPACIOS INTERSTICIALES Y EL SISTEMA VASCULAR (p. 404)

El líquido y las sales ingeridas, inicialmente entran en la sangre, pero rápidamente empiezan a distribuirse entre los espacios intersticiales y el plasma. Normalmente, el volumen de la sangre y el del líquido extracelular se controlan simultánea y paralelamente. No obstante, hay trastornos en los que la distribución del líquido extracelular entre los espacios intersticiales y la sangre puede variar mucho.

Como se expuso en el Capítulo 25, los principales factores que pueden ocasionar la salida de líquido desde el plasma hacia los espacios intersticiales (edema) son: 1) el aumento de la presión hidrostática capilar; 2) la disminución de la presión coloidosmótica del plasma; 3) el aumento de la permeabilidad de los capilares, y 4) la obstrucción de los vasos linfáticos.

■ FACTORES NERVIOSOS Y HORMONALES QUE AUMENTAN LA EFICACIA DE LA RETROACCIÓN ENTRE EL RIÑÓN Y LOS LÍQUIDOS CORPORALES (p. 405)

Los mecanismos nerviosos y hormonales actúan junto con los de natriuresis de presión para reducir las variaciones de volumen sanguíneo, del líquido extracelular y de la presión arterial, que se producen en respuesta a las necesidades diarias. Sin embargo, las anomalías de la función renal o de los factores nerviosos y hormonales que influyen sobre la función renal pueden dar lugar a alteraciones graves de la presión sanguínea y de los volúmenes de los líquidos corporales (como se verá posteriormente).

Control de la excreción renal por el sistema nervioso simpático mediante los reflejos de los barorreceptores arteriales y de los receptores de distensión de baja presión. Los riñones reciben una rica inervación simpática y, en algunas circunstancias, los cambios de la actividad simpática pueden variar la excreción renal de sodio y de agua, así como el volumen del líquido extracelular. Por ejemplo, cuando se reduce el volumen sanguíneo como consecuencia de una hemorragia, se produce una activación refleja del sistema nervioso simpático debida a la disminución de la presión sanguínea en los pulmones y en otras regiones del tórax, y a la baja presión arterial. El incremento de la actividad simpática, a su vez, tiene diversos efectos para reducir la excreción de sodio y agua: 1) se produce una vasoconstricción renal, con la consiguiente reducción de la TFG; 2) aumenta la reabsorción tubular de sal y agua, y 3) se estimula la liberación de renina y aumenta la producción de angiotensina II y aldosterona, sustancias que aumentan aún más la reabsorción tubular. Todos estos mecanismos reflejos, en conjunto, realizan un importante papel en la recuperación rápida del volumen sanguíneo que se produce en las situaciones agudas en las que se reducen el volumen sanguíneo, la presión arterial, o ambas.

La disminución refleja de la actividad simpática renal puede contribuir a la eliminación rápida del exceso de líquido de la circulación tras la ingestión de una comida que contenga grandes cantidades de sal y agua.

La angiotensina II es una sustancia controladora de la excreción renal muy poderosa. Cuando la ingestión de so-

dio es superior a lo normal, la secreción de renina disminuye y se produce menos angiotensina II, lo que tiene varios efectos sobre el aumento de la reabsorción tubular de sodio en los riñones (Capítulo 27). Por el contrario, cuando disminuyen los aportes de sodio, aumenta la concentración de angiotensina II, con lo que se retiene sodio y agua, lo que se opone al descenso de la presión arterial que de otro modo ocurriría. Así, los cambios de la actividad del sistema renina-angiotensina II actúan como unos poderosos amplificadores del mecanismo de natriuresis de presión para el mantenimiento de presiones sanguíneas y volúmenes de los líquidos corporales estables.

Aunque la angiotensina II es una de las hormonas más poderosas del organismo en relación con la retención de sodio y agua, *ni la disminución ni el incremento de la cantidad de angiotensina II en la circulación tiene un gran efecto sobre el volumen del líquido extracelular ni sobre el volumen sanguíneo en las personas con un sistema cardiovascular normal.* La razón de ello es que, cuando la concentración de angiotensina II aumenta mucho, como sucede en los tumores renales secretores de renina, sólo se produce una retención transitoria de sodio y agua, con un ascenso de la presión arterial. Éste rápidamente aumenta la excreción renal de sodio y de agua, que supera los efectos de retención de sodio de la angiotensina II y se recupera el equilibrio entre la ingestión y la excreción de sodio a una presión arterial mayor.

Por el contrario, cuando se produce un *bloqueo de la formación de angiotensina II* con fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, aumenta enormemente la capacidad de los riñones para excretar sal y agua, pero no se producen grandes variaciones del volumen del líquido extracelular. Tras el bloqueo de la angiotensina II, se produce un aumento transitorio de la excreción de sodio y agua, pero esto reduce la presión arterial, lo que contribuye a la recuperación del equilibrio del sodio. Este efecto de los bloqueadores de la angiotensina II tiene una importancia probada en la disminución de la presión sanguínea en los pacientes con hipertensión.

La aldosterona tiene gran importancia en el control de la excreción renal de sodio. La función de la aldosterona en la regulación del equilibrio del sodio está muy relacionada con la función, ya descrita, de la angiotensina II. Al disminuir el aporte de sodio, aumenta la concentración de angiotensina II y se estimula la secreción de aldosterona, lo que contribuye a que disminuya la excreción urinaria de sodio y, por tanto, a mantener su equilibrio. Por el contrario, cuando hay grandes aportes de sodio, la supresión de la formación de aldosterona reduce la reabsorción tubular de sodio, lo que permite que los riñones excreten grandes cantidades de sodio. Los cambios de la formación de aldosterona también ayudan al mecanismo de la natriuresis por presión en el mantenimiento del equilibrio del sodio cuando hay variaciones de la ingestión de sal.

No obstante, *cuando hay una formación excesiva de aldosterona, como ocurre en los pacientes con tumores de las glándulas suprarrenales, el aumento de la reabsorción de sodio y la disminución de la excreción de éste, normalmente sólo duran unos pocos días* y el volumen del líquido extracelular sólo se incrementa de un 10 % a un 15 %, con el correspondiente aumento de la presión arterial. Cuando la presión arterial se eleva lo suficiente, los riñones «escapan» de la retención de sodio y agua, debido a la natriuresis de presión, y excretan unas cantidades de sodio equivalentes al aporte diario, aunque la concentración de aldosterona continúe elevada.

La ADH controla la excreción renal de agua. Como ya se ha explicado, la ADH realiza una importante función, ya que permite que los riñones puedan formar un pequeño volumen de orina concentrada y, aun así, continúen excretando una cantidad normal de sodio. Este efecto es particularmente importante durante la privación de agua. Por el contrario, cuando hay un exceso de volumen de líquido extracelular, la disminución de la concentración de ADH reduce la reabsorción de agua por los riñones, lo que contribuye a eliminar el exceso de volumen del cuerpo.

Sin embargo, una concentración anormalmente alta de ADH, raramente produce un gran incremento de la presión arterial o del volumen del líquido extracelular. La inyección de grandes cantidades de ADH en animales de experimentación, inicialmente provoca un incremento del volumen del líquido extracelular de sólo un 10 % a 15 %. Al aumentar la presión arterial en respuesta a este aumento de volumen, gran parte del exceso se excreta debido al mecanismo de la diuresis de presión. A las pocas semanas, el volumen sanguíneo y el del líquido extracelular no presentan aumentos de más del 5 % a 10 %, y la presión arterial se mantiene elevada, aunque no más de 10 mm Hg. Así pues, una concentración elevada de ADH no produce grandes aumentos ni del volumen de los líquidos corporales ni de la presión arterial, aunque *las concentraciones altas de ADH pueden dar lugar a grandes reducciones de la concentración extracelular de sodio.*

■ RESPUESTAS INTEGRADAS A LAS VARIACIONES DE LA INGESTIÓN DE SODIO (p. 409)

La integración de los distintos sistemas de control que regulan la excreción de sodio y de líquido, pueden resumirse examinando las respuestas homeostáticas al aumento de la ingestión de sodio. Cuando aumenta la ingestión de sodio, se produce un ligero retraso hasta que su excreción comienza a aumentar. Esto da lugar a una ligera elevación del equilibrio acumulativo del sodio y un pequeño aumento del volumen del líquido extracelular. Fundamentalmente, este pequeño aumento del volumen del líquido extracelular es el que pone en marcha los

diferentes mecanismos corporales para incrementar la excreción de sodio. Estos mecanismos son los siguientes:

- *Activación de los reflejos de los receptores de baja presión,* que se originan en los receptores de distensión de la aurícula derecha y de los vasos sanguíneos pulmonares. Estos reflejos inhiben la actividad simpática y la formación de angiotensina II, mecanismos que tienden a reducir la reabsorción tubular de sodio.
- *Aumento de la secreción del péptido natriurético auricular (PNA) por la aurícula derecha,* lo que reduce la reabsorción tubular de sodio.
- *Un ligero aumento de la presión arterial,* que, por sí mismo, favorece la excreción de sodio por medio de la *natriuresis de presión.*
- *Supresión de la formación de angiotensina II,* producida por el aumento de la presión arterial y la expansión del volumen extracelular, que disminuye la reabsorción tubular de sodio, por eliminación del efecto normal de la angiotensina II a favorecer la reabsorción de sodio. Además, la disminución de la angiotensina II reduce la secreción de aldosterona, lo que reduce aún más la reabsorción de sodio.

La acción conjunta de los sistemas natriuréticos, y la supresión de los sistemas de retención de sodio y agua, conducen a un incremento de la excreción de sodio cuando aumenta la ingestión de éste. Cuando la ingestión de sodio es menor de lo normal se producen los cambios contrarios.

■ SITUACIONES QUE PRODUCEN GRANDES AUMENTOS DEL VOLUMEN SANGUÍNEO Y DEL VOLUMEN DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR (p. 409)

A pesar de la potencia de los mecanismos reguladores que mantienen el volumen sanguíneo y el volumen del líquido extracelular a niveles razonablemente constantes, existen situaciones anormales que causan grandes ascensos de estas variables. Casi todos estos cuadros son consecuencia de alteraciones circulatorias, y son las siguientes:

- *Enfermedades cardíacas:* En la insuficiencia cardíaca congestiva, el volumen sanguíneo puede aumentar de un 15 % a un 20 % y el volumen del líquido extracelular puede llegar a aumentar hasta un 200 % o más. Si la insuficiencia cardíaca no es muy grande, la retención de líquido por los riñones contribuye a normalizar la presión arterial y el gasto cardíaco. No obstante, si la lesión cardíaca es lo bastante grande, la presión arterial no puede elevarse lo suficiente como para que la excreción de orina se normalice. En este caso, los riñones continúan reteniendo volumen hasta que el paciente presenta una congestión circulatoria grave y finalmente fallece por el edema, especialmente el edema pulmonar.

- *Aumento de la capacidad de la circulación:* Cualquier situación que aumente la capacidad vascular, producirá también un incremento del volumen sanguíneo para que se ocupe este espacio adicional. Algunos ejemplos de trastornos que llevan asociado un aumento de la capacidad vascular son: el *embarazo,* debido al incremento de la capacidad vascular del útero, la placenta y otros órganos que aumentan de tamaño, y las *varices,* que en algunos casos graves pueden llegar a almacenar hasta un litro de sangre.

■ SITUACIONES QUE PRODUCEN GRANDES AUMENTOS DEL VOLUMEN DE LÍQUIDO EXTRACELULAR PERO CON UN VOLUMEN SANGUÍNEO NORMAL (p. 410)

Hay varios trastornos fisiopatológicos en los que el volumen del líquido extracelular aumenta de manera considerable, pero el volumen sanguíneo sigue normal o incluso diminuye ligeramente. Estos trastornos suelen iniciarse con la salida de líquido y de proteínas hacia el intersticio, lo que tiende a reducir el volumen sanguíneo. La respuesta de los riñones ante estas circunstancias es similar a la que se produce después de una hemorragia, es decir, los riñones retienen sal y agua para intentar normalizar el volumen sanguíneo. Dos ejemplos de esto son:

- *El síndrome nefrótico,* que se caracteriza por una pérdida de proteínas plasmáticas en la orina, lo que reduce la presión coloidosmótica del plasma y provoca que a través de los capilares de todo el cuerpo se filtren grandes cantidades de líquido. Esto, a su vez, produce edema y disminución del volumen plasmático.
- *La cirrosis hepática,* que se caracteriza por una disminución de la síntesis de proteínas plasmáticas en el hígado. En la cirrosis hepática se producen unos acontecimientos similares a los del síndrome nefrótico, salvo que en la cirrosis hepática la disminución de la concentración de las proteínas plasmáticas es una consecuencia de la destrucción de las células hepáticas, con la consiguiente pérdida de la capacidad del hígado para sintetizar suficientes proteínas plasmáticas. Además, la cirrosis está asociada con la aparición de tejido fibroso en las estructuras hepáticas, lo que generalmente dificulta el flujo de la sangre por la circulación portal hepática. Esto aumenta la presión capilar por toda la circulación portal y contribuye a la salida de líquido y de proteínas hacia la cavidad peritoneal, dando lugar al trastorno denominado *ascitis.*

■ REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE POTASIO Y DE LA CONCENTRACIÓN DE POTASIO EN EL LÍQUIDO EXTRACELULAR (p. 410)

Normalmente, la concentración de potasio en el líquido extracelular está regulada de manera precisa alrededor de

4.2 mEq/litro, con raras oscilaciones que no varían más allá de ± 0.3 mEq/litro. Una dificultad especial para la regulación de la concentración de potasio es el hecho de que alrededor del 98 % de todo el potasio del cuerpo se encuentra en el interior de las células y sólo el otro 2 % se halla en el líquido extracelular. Si el potasio ingerido con la alimentación diaria no se elimina rápidamente del líquido extracelular, puede producirse una *hiperpotasemia*, un incremento de la concentración plasmática de potasio, potencialmente mortal. Igualmente, una pequeña pérdida de potasio del líquido extracelular puede provocar una grave *hipopotasemia*, si no se producen rápidamente las respuestas compensadoras adecuadas.

La excreción de potasio se regula principalmente por secreción en los túbulos distales y colectores. El mantenimiento del equilibrio del potasio depende, en primer lugar, de su excreción renal, ya que su eliminación con las heces normalmente sólo representa de un 5 % a 10 % del potasio que se ingiere. La excreción renal de potasio depende de la suma de tres procesos: 1) la tasa de filtración de potasio (la TFG multiplicada por la concentración plasmática de potasio); 2) la tasa de reabsorción tubular de potasio, y 3) la tasa de secreción tubular de potasio. Alrededor del 65 % del potasio filtrado se reabsorbe en los túbulos proximales, y otro 25 a 30 % se reabsorbe en el asa de Henle.

Sin embargo, las variaciones normales de la excreción de potasio, están reguladas por su secreción en los túbulos distales y colectores y no por las variaciones de la filtración glomerular o de la reabsorción tubular. En estos segmentos tubulares el potasio unas veces puede reabsorberse (por ejemplo, durante el agotamiento de potasio) y otras puede segregarse en cantidades importantes, dependiendo de las necesidades del cuerpo. Cuando la ingestión de potasio es grande, la excreción adicional de potasio se consigue, casi por completo, por aumento de la secreción de éste en los túbulos distales y colectores.

La secreción de potasio se produce en las *células principales* de la porción final de los túbulos distales y en los túbulos colectores corticales. La secreción de potasio desde los capilares peritubulares hacia la luz de los túbulos es un proceso que ocurre en tres etapas que comprenden: 1) la difusión pasiva del potasio desde la sangre hacia el intersticio; 2) el transporte activo del potasio desde el intersticio hacia el interior de las células mediante la bomba ATPasa de sodio-potasio de la membrana basolateral, y 3) la difusión pasiva del potasio desde las células hacia el líquido tubular. Los factores principales que intervienen en la secreción de potasio por parte de las células principales son los siguientes:

- *Incremento de la concentración extracelular de potasio, lo que aumenta la secreción de potasio.* Los mecanismos de este efecto incluyen la estimulación de la bomba ATPasa de sodio-potasio, un incremento del gradiente de potasio desde

el líquido intersticial hacia la luz de los túbulos, y el efecto que la mayor concentración de potasio realiza estimulando la secreción de aldosterona, que favorece aún más la secreción de potasio.
- *Incremento de la concentración de aldosterona, lo que aumenta la secreción de potasio.* Este efecto se consigue gracias a diversos mecanismos, incluidos la estimulación de la bomba ATPasa de sodio-potasio y el incremento de la permeabilidad de la membrana luminal para el potasio.
- *Incremento del flujo tubular, lo que aumenta la secreción de potasio.* El mecanismo por el que una tasa de flujo elevada produce este efecto es el siguiente: Cuando se secreta potasio hacia el líquido tubular, aumenta la concentración de éste en la luz, y se reduce consecuentemente la fuerza que favorece la difusión del potasio hacia el interior del túbulo. Sin embargo, al aumentar la tasa de flujo tubular, el potasio segregado es rápidamente arrastrado a lo largo de los túbulos, por lo que el aumento de la concentración tubular de potasio es mínimo, lo que hace que aumente la secreción de dicho electrólito.
- *Incremento agudo de la concentración de iones hidrógeno (acidosis), que reduce la secreción de potasio.* El mecanismo de este efecto es la inhibición de la bomba ATPasa de sodio-potasio debida a la elevada concentración de iones hidrógeno.

El mecanismo hormonal principal de regulación de la concentración de potasio es el de la aldosterona. Hay un efecto directo de retroacción entre la aldosterona y el potasio. Este mecanismo actúa de la forma siguiente: Siempre que la concentración de potasio en el líquido extracelular aumenta por encima de lo normal, se estimula la secreción de aldosterona, que hace que aumente la excreción renal de potasio, hasta que la concentración extracelular de éste se normaliza. Cuando la concentración de potasio es demasiado baja sucede lo contrario.

■ CONTROL DE LA EXCRECIÓN RENAL DE CALCIO Y CONCENTRACIÓN DE ION CALCIO EXTRACELULAR (p. 417)

Como ocurre con otras sustancias, a largo plazo, la ingestión de calcio debe equilibrarse con sus pérdidas netas. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con otros iones, como el sodio o el cloruro, gran parte de la excreción de calcio se produce en las heces. Normalmente, sólo el 10 % del calcio que se ingiere se absorbe en el intestino, mientras que el resto se elimina en las heces. Casi todo el calcio del cuerpo (el 99 %) está almacenado en los huesos, y sólo el 1 % se encuentra en el líquido intercelular y un 0.1 % en el líquido extracelular. Por tanto, los

huesos actúan como grandes reservorios para el almacenamiento de calcio y como fuentes de éste cuando su concentración en el líquido extracelular tiende a disminuir *(hipocalcemia).*

Uno de los reguladores más importantes de la captación y la liberación de calcio por los huesos es la *hormona paratiroidea (PTH).* La disminución de la concentración de calcio en el líquido extracelular provoca el aumento de la secreción de PTH, que actúa directamente sobre los huesos aumentando la resorción de las sales de los huesos (liberación de las sales de los huesos), de manera que llegan al líquido extracelular grandes cantidades de calcio. Cuando la concentración de calcio es elevada *(hipercalcemia),* disminuye la secreción de PTH y el exceso de calcio se deposita en los huesos gracias a la formación de hueso nuevo.

No obstante, los huesos no son una fuente inagotable de calcio. A largo plazo, la ingestión de calcio debe estar equilibrada con la excreción del mismo por el tracto gastrointestinal y por los riñones. El regulador más importante de la reabsorción de calcio en ambos lugares también es la PTH. Así, la PTH regula la concentración plasmática de calcio por medio de tres efectos principales: 1) estimulación de la resorción ósea; 2) estimulación de la activación de la vitamina D que, a su vez, incrementa la absorción intestinal de calcio, y 3) incremento directo de la reabsorción tubular de calcio. Todo esto se considera con más detalle en el Capítulo 79.

La PTH también controla la excreción renal de calcio. Los túbulos renales no segregan calcio y, por consiguiente, la tasa de excreción de éste depende de la tasa de filtración y de la reabsorción tubular del mismo. Uno de los principales controladores de la reabsorción tubular de calcio es la PTH. Cuando aumenta la concentración de esta hormona, también aumenta la reabsorción de calcio en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle y en los túbulos distales, por lo que se reduce la excreción urinaria de calcio. Por el contrario, la disminución de la cantidad de PTH favorece la excreción de calcio, ya que se reduce su reabsorción en el asa de Henle y en los túbulos distales.

Los aumentos de la concentración plasmática de fosfato estimulan la producción de PTH, la cual incrementa la reabsorción de calcio por los túbulos renales y disminuye la excreción de calcio.

La reabsorción de calcio también se estimula por la *acidosis metabólica* y se inhibe por la *alcalosis metabólica*.

30

Regulación del equilibrio acidobásico

La concentración de iones hidrógeno está regulada de una forma precisa. La concentración normal de iones hidrógeno en el líquido extracelular es muy baja, ya que tiene un valor medio de sólo 0.00000004 Eq/L (40 nEq/L). Por regla general las variaciones que se producen sólo son de 3 a 5 nEq/L. Como la concentración de ion hidrógeno en el líquido extracelular es muy baja y como es engorroso trabajar con estos números tan pequeños, lo habitual es expresar esta concentración como unidades de pH. El pH es el logaritmo de la inversa de la concentración de ion hidrógeno, expresada como equivalentes por litro:

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+]$$

El pH normal de la sangre arterial es 7.4, y el de la sangre venosa y los líquidos intersticiales 7.35. Se considera que una persona tiene *acidosis* cuando el pH de la sangre arterial es menor de 7.4, y *alcalosis* cuando el pH se eleva por encima de 7.4. El límite inferior de pH tolerable para una persona durante unas pocas horas es aproximadamente 6.8, y el límite superior es de alrededor de 8.0.

■ DEFENSAS FRENTE A LOS CAMBIOS DE LA CONCENTRACIÓN DE ION HIDRÓGENO: AMORTIGUADORES, PULMONES Y RIÑONES

(p. 422)

El cuerpo posee tres líneas principales de defensa frente a las variaciones de la concentración de ion hidrógeno en los líquidos corporales:

- *Los sistemas químicos de amortiguamiento acidobásico de los líquidos corporales,* que se combinan de manera inmediata con el ácido o con la base para evitar variaciones excesivas de la concentración de iones hidrógeno.
- *El sistema respiratorio,* que regula la eliminación de CO_2 y, por tanto de ácido carbónico (H_2CO_3) del líquido extracelular; este mecanismo entra en funcionamiento en segundos o minutos y actúa como segunda línea de defensa.

- *Los riñones*, que pueden excretar una orina tanto alcalina como ácida, lo que permite ajustar la concentración del ion hidrógeno en el líquido extracelular, hasta normalizarla, tanto en los casos de acidosis como en los de alcalosis. Este mecanismo actúa lenta, pero poderosamente, en períodos de horas o de días para regular el equilibrio acidobásico.

■ AMORTIGUAMIENTO DE LOS IONES HIDRÓGENO EN LOS LÍQUIDOS CORPORALES (p. 423)

Se llama amortiguador a cualquier sustancia capaz de unirse de manera reversible a los iones H^+. La forma general de la reacción de amortiguamiento es:

$$\text{Amortiguador} + H^+ \rightleftarrows \text{Amortiguador H}$$

En este ejemplo, un H^+ libre se combina con el amortiguador para formar un ácido débil (amortiguador H). Cuando aumenta la concentración de H^+, la reacción se desplaza hacia la derecha, con lo que aumenta la cantidad de H^+ unidos al amortiguador, siempre que exista una cantidad suficiente de éste disponible. Cuando disminuye la concentración de H^+, la reacción se desplaza hacia la izquierda, y se liberan H^+ del amortiguador.

Entre los sistemas amortiguadores más importantes del cuerpo están las *proteínas* celulares, y en menor medida, las proteínas plasmáticas y las de los líquidos intersticiales. El *sistema amortiguador fosfato* ($HPO_4^{=}/H_2PO_4^-$) no es uno de los principales amortiguadores del líquido extracelular, pero es un importante amortiguador intracelular y del líquido de los túbulos renales. El *sistema amortiguador bicarbonato* (HCO_3^-/P_{CO_2}) es el amortiguador más importante del líquido extracelular, principalmente porque los componentes de dicho sistema, el CO_2 y el HCO_3^-, se regulan de manera muy precisa por los pulmones y los riñones, respectivamente.

El sistema amortiguador bicarbonato

El sistema amortiguador bicarbonato consiste en una solución acuosa con dos componentes: 1) un ácido débil, H_2CO_3, y 2) una sal de bicarbonato, por ejemplo $NaHCO_3$. En el organismo el H_2CO_3 se forma a partir de la reacción del CO_2 con el H_2O:

$$CO_2 + H_2O \xrightleftharpoons[]{\text{Anhidrasa carbónica}} H_2CO_3$$

El H_2CO_3 se ioniza para formar pequeñas cantidades de H^+ y de HCO_3^-:

$$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

El segundo componente del sistema, la sal de bicarbonato, en el líquido extracelular suele presentarse como bicarbonato sódico, $NaHCO_3$, y se ioniza casi por completo para dar HCO_3^- y Na^+:

$$NaHCO_3 \rightleftarrows Na^+ + HCO_3^-$$

Si se considera todo el sistema, se obtiene lo siguiente:

$$CO_2 + H_2O \Longleftrightarrow H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + \underbrace{HCO_3^-}_{\substack{+ \\ Na^+}}$$

Cuando a esta solución amortiguadora se le añade un ácido fuerte, el incremento de la cantidad de iones hidrógeno se amortigua por el HCO_3^-:

$$\uparrow H^+ + HCO_3^- \longrightarrow H_2CO_3 \longrightarrow CO_2 + H_2O$$

Cuando a esta solución amortiguadora de bicarbonato se le añade una base fuerte, como el hidróxido sódico (NaOH), se produce la reacción contraria:

$$NaOH + H_2CO_3 \longrightarrow NaHCO_3 + H_2O$$

En este caso, los OH^- procedentes del NaOH se combinan con el H_2CO_3 para formar más HCO_3^-. Así, la base débil $NaHCO_3$ sustituye a la base fuerte NaOH. Al mismo tiempo, disminuye la concentración de H_2CO_3, ya que éste reacciona con el NaOH, por lo que se produce la unión de más CO_2 con H_2O para sustituir al H_2CO_3:

$$CO_2 + H_2O \longrightarrow \underset{\substack{+ \\ NaOH}}{H_2CO_3} \longrightarrow \uparrow \underset{\substack{+ \\ Na}}{HCO_3^-} + H^+$$

El efecto neto es una tendencia a que disminuya la concentración de CO_2 en la sangre, pero dicha reducción inhibe la respiración y, por lo tanto, se reduce la eliminación de CO_2. El aumento de la cantidad de HCO_3^- en la sangre se compensa aumentando su tasa de excreción renal.

La ecuación de Henderson-Hasselbalch proporciona la relación del bicarbonato y el dióxido de carbono con el pH. La *ecuación de Henderson-Hasselbalch* es la siguiente:

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{0.03 \times P_{CO_2}}$$

En esta fórmula, CO_2 representa el ácido, ya que se combina con el agua para formar H_2CO_3, y HCO_3^- representa la base. El HCO_3^- se expresa el mmol/litro, y la P_{CO_2} en mm Hg. Cuanto

mayor es la PCO_2 menor es el pH, y cuanto mayor es el de HCO_3^- menor es el pH.

Cuando las alteraciones del equilibrio acidobásico se deben a un cambio de la cantidad extracelular de HCO_3^-, se denominan trastornos acidobásicos *metabólicos*. Por tanto, la acidosis debida a una disminución de la concentración de HCO_3^- se llama *acidosis metabólica,* y la alcalosis debida al aumento de la concentración de HCO_3^-, *alcalosis metabólica.* La acidosis debida al incremento de la PCO_2 se denomina *acidosis respiratoria*, y la alcalosis debida a la disminución de la PCO_2, se llama *alcalosis respiratoria*.

REGULACIÓN RESPIRATORIA DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO (p. 427)

Dado que los pulmones eliminan el CO_2 del cuerpo, la ventilación rápida de éstos hace que disminuya la concentración de CO_2 en la sangre, lo que a su vez hace que desciendan las concentraciones de ácido carbónico (H_2CO_3) y de H^+ en la sangre. A la inversa, la disminución de la ventilación pulmonar hace que las concentraciones sanguíneas de CO_2 y H^+ aumenten.

El incremento de la concentración de iones hidrógeno estimula la ventilación pulmonar. No sólo la ventilación pulmonar influye sobre la concentración de H^+ a través de los cambios de la PCO_2 de los líquidos corporales, sino que la concentración de H^+ también influye notablemente sobre la ventilación pulmonar. Cuando el pH disminuye desde su valor normal de 7.4 hasta 7.0, la ventilación pulmonar aumenta cuatro o cinco veces la velocidad normal. Esto hace que se reduzca la PCO_2 de la sangre y que la concentración sanguínea de H^+ se normalice. Por el contrario, cuando el pH aumenta por encima de lo normal, la respiración disminuye, y la concentración de H^+ aumenta hasta normalizarse. El sistema respiratorio puede hacer que se recuperen aproximadamente dos tercios de la concentración de H^+ y del pH normales, a los pocos minutos de haberse producido una variación brusca del equilibrio acidobásico.

Los trastornos de la respiración pueden producir alteraciones acidobásicas. Una alteración de la función pulmonar, como la que se produce en un *enfisema* grave, hace que disminuya la capacidad de los pulmones para eliminar CO_2 lo que, a su vez, produce una acumulación de éste en el líquido extracelular y una tendencia hacia la *acidosis respiratoria.* La capacidad para responder a la acidosis metabólica está deteriorada debido a que las reducciones compensatorias de la PCO_2, que normalmente se producirían mediante el aumento de la ventilación, están debilitadas. A la inversa, la sobreventilación produce una reducción de la PCO_2 y una tendencia hacia la *alcalosis respiratoria.*

CONTROL RENAL DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO (p. 429)

Los riñones controlan el equilibrio acidobásico bien sea mediante la excreción de una orina ácida, con lo que reducen la cantidad de ácidos presentes en el líquido extracelular, o mediante la excreción de una orina alcalina, con la correspondiente eliminación de bases desde el líquido extracelular.

El mecanismo global por el que los riñones excretan orina ácida o básica, es el siguiente: Hacia los túbulos se filtran continuamente grandes cantidades de HCO_3^-; si el HCO_3^- se excreta en la orina, se pierden bases de la sangre. También se secreta una gran cantidad de iones H^+ hacia la luz de los túbulos, lo que supone la eliminación de ácidos de la sangre. Si se secretan más H^+ que HCO_3^-, se produce una pérdida neta de ácido del líquido extracelular. Por el contrario, si se filtra una mayor cantidad de HCO_3^- que se secretan H^+, entonces se produce una pérdida neta de bases. Además de producirse la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^-, los riñones también pueden producir HCO_3^- nuevo a partir de las reacciones que tienen lugar en los túbulos renales. *Los riñones regulan la concentración de H^+ del líquido extracelular por medio de tres mecanismos básicos: 1) secreción de H^+; 2) reabsorción del HCO_3^- filtrado, y 3) producción de HCO_3^- nuevo.*

Secreción de iones hidrógeno y reabsorción de iones bicarbonato por los túbulos renales

La secreción de iones hidrógeno y la reabsorción de iones bicarbonato tienen lugar en casi todas las porciones de los túbulos, excepto en las ramas delgadas, descendente y ascendente, del asa de Henle. Los iones bicarbonato no se reabsorben directamente por los túbulos, sino que se reabsorben como consecuencia de la reacción entre los iones hidrógeno secretados con los iones bicarbonato filtrados en el líquido tubular bajo la influencia de la anhidrasa carbónica del epitelio tubular. Por cada HCO_3^- reabsorbido, debe haber un H^+ secretado.

En el túbulo proximal, el segmento ascendente grueso del asa de Henle y el túbulo distal, se secretan iones H^+ hacia el líquido tubular mediante un contratransporte sodio-hidrógeno (Fig. 30-1). Los iones H^+ secretados se consumen al reaccionar con el HCO_3^-, formándose H_2CO_3, que luego se disocia para dar CO_2 y H_2O. El CO_2 difunde hacia el interior de las células y se utiliza para formar H_2CO_3 nuevo y finalmente HCO_3^-, que entonces se reabsorbe a través de las membranas basolaterales de los túbulos.

Normalmente más del 99 % del HCO_3^- filtrado se reabsorbe por los túbulos renales, y aproximadamente un 95 % de esta reabsorción se produce en los túbulos proximales, el asa de Henle y en la primera porción de los túbulos distales.

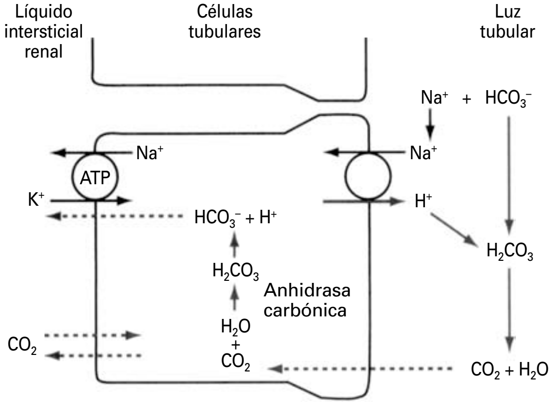


Figura 30-1. Mecanismos celulares de: 1) secreción activa de iones hidrógeno al interior de los túbulos renales por contratransporte sodio-hidrógeno; 2) reabsorción tubular de iones bicarbonato por combinación de éstos con iones hidrógeno para formar ácido carbónico, que se disocia para dar dióxido de carbono y agua, y 3) reabsorción de iones sodio que se intercambian por los iones hidrógeno secretados. Este modelo de secreción de iones hidrógeno tiene lugar en los túbulos proximales.

En el tramo final de los túbulos distales y en los túbulos colectores se secretan iones H^+ por transporte activo primario. No obstante, se utiliza el mismo mecanismo básico para la reabsorción del HCO_3^-. Aunque la cantidad total de iones H^+ que se secreta en el tramo final de los túbulos distales y en los conductos colectores no es grande, estos segmentos son capaces de incrementar la concentración de iones H^+ hasta 900 veces, lo que hace que el pH del líquido tubular disminuya hasta un valor de 4.5, aproximadamente el límite más bajo que puede alcanzarse en los riñones normales.

En los túbulos, los iones bicarbonato se «titulan» frente a los iones hidrógeno. En condiciones normales, la tasa de secreción tubular de iones H^+ es de unos 4400 mEq/día, y la tasa de filtración de iones HCO_3^- es de unos 4320 mEq/día. Por tanto, las cantidades de ambos iones que entran en los túbulos son prácticamente iguales, y se combinan entre ellos para formar CO_2 y H_2O; es decir, los iones HCO_3^- y H^+ normalmente se «titulan» entre sí en los túbulos.

El proceso de titulación no es exacto ya que, generalmente, hay un ligero exceso de iones H^+ en los túbulos, que son secretados para su excreción en la orina. Este exceso de iones H^+ (unos 80 mEq/día) libera al organismo de los ácidos no volátiles que se producen en el metabolismo. La mayor parte de los iones H^+ no se excretan en forma de hidrógeno libre, sino, más bien, combinados con otros amortiguadores urinarios, sobre todo con fosfato y amoníaco.

En la alcalosis, en la orina hay más iones bicarbonato que iones hidrógeno. Ya que los iones HCO_3^- no pueden reabsorberse, a no ser que previamente reaccionen con iones H^+, el exceso de HCO_3^- llega a la orina y finalmente se excreta, lo que ayuda a corregir la alcalosis.

En la acidosis, en la orina hay más iones hidrógeno que iones bicarbonato. Esto provoca que la reabsorción de los iones HCO_3^- filtrados sea total, y el exceso de iones H^+ pasa a la orina después de combinarse en los túbulos con amortiguadores como el fosfato y el amoníaco. Así, el mecanismo básico por el que los riñones corrigen la acidosis o la alcalosis es la titulación incompleta de los iones H^+ frente a los iones HCO_3^-, dejando que unos u otros pasen a la orina y, por tanto, eliminándolos del líquido extracelular.

■ COMBINACIÓN DEL EXCESO DE IONES HIDRÓGENO CON LOS AMORTIGUADORES FOSFATO Y AMONÍACO EN LOS TÚBULOS: UN MECANISMO DE GENERACIÓN DE IONES BICARBONATO NUEVOS (p. 432)

Cuando se secretan más iones H^+ al líquido tubular que iones HCO_3^- han sido filtrados sólo una pequeña parte del exceso de iones H^+ puede excretarse en la orina en forma iónica (H^+), ya que el pH mínimo de la orina es de 4.5, lo que corresponde a una concentración de iones H^+ de $10^{-4.5}$ mEq/litro o 0.03 mEq/litro.

La excreción de grandes cantidades de H^+ en la orina, en la acidosis severa de hasta 500 mEq/día, se logra fundamentalmente gracias a la combinación de los H^+ con los amortiguadores presentes en el líquido tubular. Los dos amortiguadores más importantes son el *tampón fosfato* y el *tampón amoníaco*. Por cada H^+ secretado que se combina con un amortiguador diferente del bicarbonato, se forma un nuevo HCO_3^- en las células de los túbulos renales y finalmente se añade a los líquidos corporales.

El sistema amortiguador fosfato urinario transporta el exceso de iones hidrógeno a la orina y genera bicarbonato nuevo. El sistema amortiguador fosfato está formado por $HPO_4^=$ y $H_2PO_4^-$. Después de producirse la reacción del H^+ con el HCO_3^-, el exceso de ion H^+ puede reaccionar con el $HPO_4^=$ para formar $H_2PO_4^-$, que puede excretarse como su sal sódica (NaH_2PO_4). Por cada H^+ que se excreta con el amortiguador fosfato, se genera un nuevo HCO_3^- en el túbulo renal y se reabsorbe. El HCO_3^- que se genera en las células renales representa una ganancia neta de iones HCO_3^- en la sangre, y no sólo una mera sustitución del HCO_3^- filtrado.

En condiciones normales, aproximadamente el 75 % del fosfato filtrado se reabsorbe, y sólo alrededor de 30 a 40 mEq/día están disponibles para amortiguar los H^+, por tanto, en la

acidosis severa, una gran parte de la amortiguación del exceso de H^+ del líquido tubular se produce mediante el sistema amortiguador amoníaco.

El amoníaco es el amortiguador urinario más importante en la acidosis. El sistema amortiguador amoníaco está constituido por el amoníaco (NH_3) y el ion amonio (NH_4^+). El ion amonio se sintetizan a partir de la *glutamina*, que se transporta activamente al interior de las células de los túbulos proximales, la porción gruesa del tramo ascendente del asa de Henle y los túbulos distales. Una vez dentro de la célula, cada molécula de glutamina se metaboliza para formar dos NH_4^+ y dos HCO_3^-. El NH_4^+ se secreta hacia la luz tubular mediante el intercambio por sodio, y el HCO_3^- atraviesa la membrana basolateral junto al ion sodio reabsorbido. Por cada molécula de glutamina que se metaboliza, se secretan dos iones NH_4^+ a la orina y se reabsorben dos iones HCO_3^- a la sangre. *El HCO_3^- que se genera por este proceso constituye bicarbonato nuevo que se añade a la sangre.*

Una de las características más importantes del sistema amortiguador amoníaco renal es que *el metabolismo de la glutamina se estimula notablemente por la acidosis,* por lo que aumenta la formación de NH_4^+ y HCO_3^- nuevo, que se utilizan en la amortiguación de los iones hidrógeno.

■ CUANTIFICACIÓN DE LA SECRECIÓN TUBULAR RENAL ÁCIDA (p. 435)

- *La tasa total de secreción de hidrógeno* puede calcularse como:

$$\text{Secreción de } H^+ = \text{Reabsorción de } HCO_3^- + \text{Excreción de ácido titulable} + \text{Excreción de } NH_4^+$$

  Donde se asume que casi todo el H^+ secretado se combina con el HCO_3^-, que se reabsorbe, o se excreta con el tampón fosfato (ácido titulable) o con el tampón amoníaco.
- *La tasa neta de excreción de ácido* se calcula como:

$$\text{Excreción neta de ácido} = \text{Excreción urinaria de ácido titulable} + \text{Excreción de } NH_4^+ - \text{Excreción de } HCO_3^-$$

La razón por la que hay que restar la excreción de HCO_3^- es que la pérdida de dicho ion es igual a la cantidad de iones H^+ que se añaden a la sangre. En la acidosis, la excreción neta de ácido aumenta mucho, lo que permite la eliminación de ácido de la sangre. La excreción neta de ácido también es igual a la adición neta de bicarbonato nuevo a la sangre. *En la acidosis, se produce una adición neta de bicarbonato de vuelta a la sangre, a la vez que se excreta una mayor cantidad de NH_4^+ y de ácido titulable por la orina.* En la alcalosis, el ácido titula-

ble y la excreción de NH_4^+ llegan a ser prácticamente cero, mientras que aumenta la excreción de ion HCO_3^-. *En la alcalosis, la secreción neta de ácido es negativa.*

La secreción tubular renal de ion hidrógeno está regulada por la PCO_2 y la $[H^+]$ extracelular. En la alcalosis, la secreción tubular de H^+ disminuye hasta un nivel demasiado bajo como para que se realice la reabsorción completa de los iones HCO_3^-, por lo que se incrementa la excreción renal de HCO_3^-. En la acidosis, la secreción tubular de H^+ aumenta lo suficiente como para que se reabsorba todo el HCO_3^- filtrado y el exceso de H^+ se excreta como NH_4^- y ácido titulable, lo que contribuye a la adición de grandes cantidades de HCO_3^- nuevo a la sangre.

Los dos estímulos más importantes para aumentar la secreción de H^+ por los túbulos en la acidosis son: 1) el aumento de la PCO_2 del líquido extracelular en la acidosis respiratoria, y 2) el aumento de la concentración de ion hidrógeno del líquido extracelular (disminución del pH) en la acidosis tanto respiratoria como metabólica.

■ CORRECCIÓN RENAL DE LA ACIDOSIS: AUMENTO DE LA EXCRECIÓN DE IONES HIDRÓGENO Y ADICIÓN DE IONES BICARBONATO AL LÍQUIDO EXTRACELULAR (p. 436)

La *acidosis* se produce cuando el pH arterial es menor de 7.4. Si la disminución del pH se debe a una menor cantidad de HCO_3^-, entonces se dice que hay una *acidosis metabólica,* mientras que si la disminución del pH se debe a un aumento de la PCO_2, se dice que se produce una *acidosis respiratoria*.

Con independencia de que la acidosis sea respiratoria o metabólica, ambos cuadros provocan una disminución del cociente entre los iones HCO_3^- y H^+ en el líquido tubular renal. El resultado es un exceso de H^+ en los túbulos renales, lo que produce la reabsorción completa del HCO_3^-, quedando aún H^+ disponibles para combinarse con los amortiguadores renales, el NH_4^+ y el $HPO_4^=$. En la acidosis, los riñones reabsorben todo el HCO_3^- filtrado y contribuyen a la generación de bicarbonato nuevo mediante la formación de NH_4^+ y ácido titulable.

La acidosis metabólica se debe a una disminución de la cantidad de bicarbonato en los líquidos corporales. La disminución de la concentración de HCO_3^- en el líquido extracelular provoca una menor filtración glomerular de HCO_3^-. La respuesta compensadora consiste en la estimulación de la respiración, que elimina CO_2 y devuelve el pH hacia la normalidad. Al mismo tiempo, la compensación renal aumenta la reabsorción de HCO_3^- y la excreción de ácido titulable y NH_4^+, lo que lleva a la formación de HCO_3^- nuevo y al regreso del pH hacia la normalidad.

Algunas de las causas primarias de acidosis metabólica son las siguientes:

- *Disminución de la secreción tubular de ion hidrógeno y disminución de la reabsorción de bicarbonato.* Esto puede suceder como resultado de un cuadro conocido como *acidosis tubular renal*, en el que los riñones no son capaces de segregar una cantidad adecuada de H^+. Como consecuencia, en la orina se pierden grandes cantidades de HCO_3^-, lo que hace que se produzca una acidosis metabólica continuada. *La insuficiencia renal crónica,* que se produce cuando la función renal disminuye de manera acusada y cuando la secreción de H^+ por los túbulos no es la adecuada, también provoca un aumento de la cantidad de ácidos en los líquidos corporales.
- *Formación excesiva en el cuerpo de ácidos metabólicos.* Un ejemplo de esta acidosis metabólica es lo que sucede en la *diabetes mellitus*, en la que se producen grandes cantidades de ácido acetoacético a partir del metabolismo de las grasas.
- *Ingestión excesiva de ácidos.* Esto puede ocurrir, por ejemplo, con la ingestión de determinados fármacos, como el *ácido acetilsalicílico (aspirina)*, o al ingerir *alcohol metílico*, que al metabolizarse da ácido fórmico.
- *Pérdidas excesivas de bases desde los líquidos corporales.* Esto ocurre comúnmente en la *diarrea grave*, en la que se pierden del cuerpo grandes cantidades de secreciones gastrointestinales, las cuales contienen bicarbonato.

La acidosis respiratoria se debe a una disminución de la ventilación pulmonar, lo cual aumenta la P_{CO_2}. Una disminución de la ventilación pulmonar hace que aumente la P_{CO_2} del líquido extracelular, lo que provoca un aumento de la cantidad de H_2CO_3, de la concentración de H^+ y una acidosis respiratoria. Para compensarla, el incremento de la P_{CO_2} estimula la secreción de H^+ por los túbulos renales, lo que provoca un incremento de la reabsorción de HCO_3^-. El exceso de H^+ que permanece en las células tubulares se combina con los amortiguadores, sobre todo con el amoníaco, lo que lleva a la producción de HCO_3^- nuevo, que se añade a la sangre. Estos cambios contribuyen a que se recupere el pH normal del plasma.

Entre las causas de acidosis respiratoria se encuentran las enfermedades que afectan a los centros respiratorios o a la capacidad de los pulmones para eliminar eficazmente el CO_2. Por ejemplo, las lesiones en el centro respiratorio del bulbo raquídeo pueden provocar acidosis respiratoria. La obstrucción de los conductos respiratorios, la neumonía, disminuye la superficie pulmonar útil, o cualquier factor que interfiera con el intercambio de gases entre la sangre y la membrana alveolar, también pueden producir acidosis respiratoria.

■ CORRECCIÓN RENAL DE LA ALCALOSIS: DISMINUCIÓN DE LA SECRECIÓN TUBULAR DE IONES HIDRÓGENO E INCREMENTO DE LA EXCRECIÓN DE IONES BICARBONATO (p. 437)

La *alcalosis* se produce cuando el pH arterial aumenta por encima de 7.4. Si el aumento del pH se debe a un incremento del HCO_3^- plasmático, entonces se dice que hay una *alcalosis metabólica,* mientras que, si la alcalosis se debe a una disminución de la P_{CO_2}, se llama *alcalosis respiratoria*.

Las respuestas compensadoras a la alcalosis, básicamente, son las opuestas a las de la acidosis. En la alcalosis, el cociente entre el HCO_3^- y el CO_2 en el líquido extracelular aumenta, por lo que el pH también aumenta, ya que hay una disminución de la concentración de H^+. Con independencia de que la alcalosis se deba a alteraciones metabólicas o respiratorias, siempre hay un aumento del cociente entre el HCO_3^- y los H^+ en el líquido tubular renal. El efecto neto es un exceso de HCO_3^-, que no pueden reabsorberse en los túbulos y que, por tanto, se excretan en la orina. En la alcalosis, los HCO_3^- son eliminados del líquido extracelular por medio de la excreción renal, lo que tiene el mismo efecto que la adición de H^+ al líquido extracelular.

La alcalosis metabólica se debe a un incremento de HCO_3^- en el líquido extracelular. Esto produce un aumento de la carga de filtración del HCO_3^- lo que, a su vez, provoca que en el líquido tubular renal exista un exceso de HCO_3^- respecto a H^+. Este exceso de HCO_3^- en el líquido tubular no puede reabsorberse debido a que no hay suficientes H^+ con los que reaccionar y por eso se excreta en la orina. En la alcalosis metabólica, los principales mecanismos de compensación son el aumento de la excreción renal de HCO_3^- y la disminución de la tasa de ventilación pulmonar, lo que aumenta la P_{CO_2}.

La alcalosis metabólica no es tan común como la acidosis metabólica, pero algunas de las causas que la producen son las siguientes:

- *Exceso de secreción de aldosterona.* Esto provoca la reabsorción excesiva de iones sodio y, al mismo tiempo, estimula la secreción de H^+ por parte de las células intercalares de los túbulos colectores. Esto conduce a un aumento de la secreción renal de H^+, una producción excesiva de HCO_3^- por los riñones y, por consiguiente, a la alcalosis metabólica.
- *Vómitos del contenido gástrico.* Los vómitos del contenido gástrico no acompañado de contenido intestinal provocan una pérdida del HCl segregado por la mucosa estomacal. El resultado neto es una pérdida de ácido del líquido extracelular y la aparición de una alcalosis metabólica.
- *Ingestión de fármacos alcalinos.* Una de las causas más frecuentes de alcalosis metabólica es la ingestión excesiva de medicamentos, como el bicarbonato sódico para el tratamiento de la gastritis o la úlcera péptica.

La alcalosis respiratoria es consecuencia del aumento de la ventilación, que disminuye la P_{CO_2}. La alcalosis respiratoria raramente se produce como consecuencia de una patología física. Sin embargo, una *psiconeurosis* a veces puede producir una hiperventilación tan intensa que la persona llega a tener una alcalosis. La alcalosis respiratoria fisiológica se produce cuando una persona asciende a una *altitud elevada*. El bajo contenido de oxígeno en el aire estimula la respiración, lo que provoca una pérdida excesiva de CO_2 y la aparición de alcalosis respiratoria moderada. Los principales mecanismos de compensación son los amortiguadores químicos de los líquidos corporales y la capacidad de los riñones para aumentar la excreción de HCO_3^-.

En el Cuadro 30-1 se muestran los distintos desequilibrios acidobásicos y los cambios característicos de pH, de la concentración de ion hidrógeno, de la P_{CO_2} y de la concentración de ion bicarbonato.

CUADRO 30-1

Características de los trastornos primarios del equilibrio acidobásico

	pH	H^+	P_{CO_2}	HCO_3^-
Acidosis respiratoria	↓	↑	⇑	↑
Alcalosis respiratoria	↑	↓	⇓	↓
Acidosis metabólica	↓	↑	↓	⇓
Alcalosis metabólica	↑	↓	↑	⇑

El acontecimiento primario se indica con una fecha doble ⇑ o ⇓). Obsérvese que los trastornos respiratorios del equilibrio acidobásico se inician con un incremento o una disminución de la P_{CO_2}, mientras que los trastornos metabólicos comienzan con un aumento o una disminución del HCO_3^-.

31

Micción, diuréticos y enfermedades renales

MICCIÓN (p. 443)

La micción es el proceso por el que la vejiga urinaria se vacía cuando está llena. Este proceso implica dos pasos principales: 1) la vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión de sus paredes supera un umbral que desencadena el segundo paso, y 2) se produce un reflejo nervioso, llamado *reflejo de la micción*, y se vacía la vejiga o, si éste fracasa, al menos produce un deseo consciente de orinar.

Anatomía fisiológica y conexiones nerviosas de la vejiga

Los *uréteres* llevan la orina desde la pelvis renal hasta la vejiga, en la que penetran, atravesando oblicuamente sus paredes, para ir a desembocar en la cámara de la vejiga. No se produce ningún cambio importante en la composición de la orina mientras ésta fluye por los uréteres hacia la vejiga. Las contracciones peristálticas de los uréteres, que están potenciadas por estímulos parasimpáticos, fuerzan el movimiento de la orina desde la pelvis renal hacia la vejiga.

La vejiga urinaria es una cámara de músculo liso, formada por dos partes principales: 1) *el cuerpo*, que es la parte principal de la vejiga en donde se almacena la orina, y 2) *el cuello*, una extensión del cuerpo en forma de embudo que comunica con la uretra.

El músculo liso de la vejiga se denomina *músculo detrusor.* Cuando se contraen sus fibras, pueden aumentar la presión en la vejiga hasta 40 a 60 mm Hg y, por tanto, realizan una importante función para vaciar la vejiga.

El cuello vesical (uretra posterior) está formado por músculo detrusor mezclado con una gran cantidad de tejido elástico. En esta zona el músculo recibe el nombre de *esfínter interno*; normalmente, su tono natural evita que la vejiga se vacíe hasta que la presión en la porción principal de la vejiga supera un umbral crítico.

Más allá de la uretra posterior, la uretra atraviesa el *diafragma urogenital*, que contiene una capa de músculo llamada *esfínter externo* de la vejiga. Este esfínter es un músculo esquelético voluntario y puede usarse para evitar conscientemente la

micción, incluso aunque el control involuntario intente vaciar la vejiga.

Los nervios pelvianos constituyen la inervación principal de la vejiga. Por los nervios pelvianos, que conectan con la médula espinal a través del *plexo sacro*, discurren tanto *fibras nerviosas sensitivas* como *fibras nerviosas motoras*. Las fibras sensitivas detectan el grado de distensión de la pared de la vejiga e inician los reflejos que ocasionan el vaciado de ésta. Las fibras motoras de los nervios pelvianos son *fibras parasimpáticas*.

El reflejo de micción es un reflejo de la médula espinal

El reflejo de micción es un ciclo completo único formado por: 1) un aumento rápido y progresivo de la presión en la vejiga; 2) un período de incremento mantenido de dicha presión, y 3) la vuelta de la presión de la vejiga a su tono basal. Este reflejo se produce de la siguiente forma:

- Los estímulos sensitivos procedentes de los receptores de distensión de la pared de la vejiga llegan a los segmentos sacros de la médula espinal a través de los *nervios pelvianos* y retornan de manera refleja a la vejiga a través de las fibras parasimpáticas que discurren por los mismos nervios.
- Cuando el reflejo de micción es lo bastante intenso, provoca otro reflejo que viaja, por los *nervios pudendos*, hasta el esfínter externo, al que inhibe. Si esta inhibición es más fuerte que las señales voluntarias de contracción de dicho esfínter, entonces se produce la micción.
- El reflejo de micción es un reflejo autónomo de la médula espinal, pero puede inhibirse o facilitarse por centros del tronco encefálico, principalmente los de la *protuberancia*, y los de varios centros de la *corteza cerebral,* que son básicamente de estimulación.

■ LOS DIURÉTICOS Y SUS MECANISMOS DE ACCIÓN (p. 447)

Un diurético es una sustancia que aumenta el volumen de orina excretada. Muchos diuréticos también aumentan la excreción urinaria de solutos, sobre todo sodio y cloruro. La mayor parte de los diuréticos que se utilizan en la práctica clínica actúan fundamentalmente disminuyendo la reabsorción tubular de cloruro sódico, lo que a su vez provoca una *natriuresis* (incremento de la excreción de sodio) y una *diuresis* (aumento de la excreción de agua).

En la clínica, los diuréticos se utilizan, sobre todo, para reducir el volumen del líquido extracelular en las enfermedades asociadas a edema e hipertensión.

La administración prolongada de diuréticos produce un equilibrio entre la ingestión de sal y agua y la excreción renal de ambos. Algunos diuréticos pueden aumentar la excreción de orina más de 20 veces en pocos minutos a partir del momento en que se administran; no obstante, el efecto de los diuréticos sobre la excreción renal de sal y agua disminuye en pocos días, lo que se debe a la activación de otros mecanismos de compensación que se inician por la disminución del volumen del líquido extracelular. Por ejemplo, la disminución del volumen del líquido extracelular reduce la presión arterial y la tasa de filtración glomerular y aumenta la secreción de renina y la formación de angiotensina II. Todas estas respuestas terminan por contrarrestar el efecto del diurético sobre la eliminación de orina, de manera que se alcanza un equilibrio en el que la excreción urinaria se iguala a la ingestión de sal y agua, pero esto sólo ocurre después de que se haya reducido el volumen del líquido extracelular.

Hay muchos diuréticos disponibles para su utilización clínica, y sus mecanismos de actuación son diferentes ya que inhiben la reabsorción tubular en distintos puntos de las nefronas. En el Cuadro 31-1 se muestran los principales tipos de diuréticos y sus formas de actuar.

■

ENFERMEDADES RENALES (p. 449)

Las enfermedades graves del riñón pueden agruparse en dos categorías principales: 1) *insuficiencia renal aguda,* en la que los riñones dejan de funcionar por completo o casi por completo de manera brusca, pero que pueden terminar por recuperar una función normal o casi normal, y 2) *insuficiencia renal crónica*, en la que existe una pérdida progresiva de función de las nefronas, lo que gradualmente disminuye la eficacia renal global. Dentro de cada una de estas dos categorías generales, hay muchas enfermedades concretas que pueden afectar a los vasos sanguíneos renales, a los glomérulos, a los túbulos, al intersticio renal o a partes de las vías urinarias fuera de los riñones. En este capítulo, se consideran las alteraciones fisiológicas que se producen en unas pocas de las enfermedades renales más importantes.

Insuficiencia renal aguda

Las causas de insuficiencia renal aguda pueden dividirse en tres categorías principales:

La insuficiencia prerrenal aguda se debe a una disminución del riego sanguíneo renal. La causa última puede ser una insuficiencia cardíaca, con reducción del gasto cardíaco y de la presión sanguínea, o algún cuadro asociado a una disminución del volumen sanguíneo, como una hemorragia grave. Cuando el flujo sanguíneo hacia los riñones disminuye, por

CUADRO 31-1
Tipos de diuréticos, forma en que actúan y lugar de los túbulos en que lo hacen

Tipo de diurético	Ejemplo	Mecanismo de actuación	Lugar de acción en los túbulos
Diuréticos osmóticos	Manitol	Inhiben la reabsorción de agua y solutos, aumentando la osmolaridad del líquido tubular	Fundamentalmente, en los túbulos proximales
Diuréticos del asa	Furosemida	Inhiben el cotransporte Na^+-K^+-Cl^- en la membrana luminal	Rama ascendente gruesa del asa de Henle
Diuréticos tiazídicos	Clorotiazida	Inhiben el cotransporte Na^+-Cl^- en la membrana luminal	Primer tramo de los túbulos distales
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Acetazolamida	Inhiben la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^-, lo que reduce la reabsorción de Na^+	Túbulos proximales
Inhibidores competitivos de la aldosterona	Espironolactona	Inhiben la acción de la aldosterona sobre los receptores tubulares, reducen la reabsorción de Na^+ y disminuyen la secreción de K^+	Túbulos colectores
Bloqueadores de los canales de sodio	Amilorida	Bloquean el paso de Na^+ a los canales de sodio de la membrana luminal, reducen la reabsorción de Na^+ y disminuyen la secreción de K^+	Túbulos colectores

debajo del 20 % de lo normal, las células renales empiezan a sufrir una hipoxia. Una disminución mayor del flujo, si es prolongada, producirá daños o la muerte de las células renales. Si la insuficiencia renal aguda no se corrige, puede evolucionar a una *insuficiencia renal aguda intrarrenal.*

La insuficiencia renal aguda intrarrenal se produce por alteraciones dentro del propio riñón, incluidas las que afectan a los vasos sanguíneos, los glomérulos o los túbulos. La *glomerulonefritis aguda* es un tipo de insuficiencia renal aguda intrarrenal producida por una reacción inmunológica anormal que provoca inflamación de los glomérulos. La inflamación aguda generalmente cede en unas dos semanas, pero en algunos pacientes, muchos glomérulos se destruyen sin posibilidad de recuperación. En un pequeño porcentaje de pacientes, el deterioro renal progresivo llega a producir una *insuficiencia renal crónica* (que se considera a continuación).

Otra causa de insuficiencia renal aguda intrarrenal es la *necrosis tubular* aguda, producida por una isquemia renal grave o por toxinas o medicamentos que dañan las células epiteliales tubulares. Si las lesiones no son demasiado graves, se puede producir una cierta regeneración de las células epiteliales tubulares y la función renal puede restablecerse.

La insuficiencia renal aguda posrenal se debe a la obstrucción del sistema colector urinario en algún lugar entre los cálices y el tracto de salida de la vejiga. Las causas más importantes de obstrucción de las vías urinarias es la presencia de cálculos renales (piedras) debidos a la precipitación del calcio, el urato o la cistina.

Insuficiencia renal crónica: Una disminución irreversible del número de nefronas funcionales (p. 451)

Generalmente, hasta que el número de nefronas funcionales no disminuye por debajo del 70 %, no aparecen síntomas clínicos graves. El mantenimiento de la concentración plasmática de electrólitos normal y del volumen normal de los líquidos corporales se realiza mediante compensaciones sistémicas, como la hipertensión, lo que, a la larga, puede provocar problemas clínicos adicionales.

En general, la insuficiencia renal crónica, igual que la aguda, puede producirse por alteraciones de los vasos sanguíneos, de los glomérulos, de los túbulos, del intersticio renal, o de las vías urinarias inferiores. A pesar de la gran variedad de enfermedades renales que pueden provocar una insuficiencia renal crónica, el resultado final es esencialmente el mismo: una disminución del número de nefronas.

La insuficiencia renal crónica puede iniciar un círculo vicioso que conduce a una insuficiencia renal terminal. En algunos casos, una lesión renal inicial lleva a un deterioro progresivo de la función renal y a una pérdida continuada de ne-

fronas, hasta un punto en el que para sobrevivir el paciente debe someterse a un tratamiento de diálisis o recibir un trasplante de riñón. Esta situación se denomina *insuficiencia renal terminal*.

Se desconocen las causas de estas lesiones progresivas, pero algunos investigadores creen que podrían estar relacionadas, al menos en parte, con el aumento de la presión o con la distensión de los glomérulos restantes como consecuencia de la vasodilatación adaptativa o de la elevación de la presión sanguínea. Se cree que el incremento de la presión y de la distensión de las arteriolas y de los glomérulos termina produciendo una *esclerosis* de estos vasos (sustitución del tejido normal por tejido conjuntivo). Estas lesiones esclerosas finalmente pueden llegar a obliterar los glomérulos, con lo que sigue reduciéndose la función renal, y se produce un lento círculo vicioso progresivo que conduce a la insuficiencia renal terminal. Las causas más frecuentes de la insuficiencia renal terminal son la *diabetes mellitus* y la *hipertensión*.

Las siguientes son algunas de las causas más comunes de insuficiencia renal crónica:

- *Lesiones de los vasos sanguíneos renales.* Algunas de las causas más frecuentes de lesión vascular renal son la *aterosclerosis* de las grandes arterias renales, la *hiperplasia fibromuscular* de una o más de las grandes arterias, y la *nefroesclerosis*, un cuadro debido a las lesiones esclerosas de los vasos más pequeños y los glomérulos frecuentemente como consecuencia de la diabetes mellitus o de la hipertensión.
- *Lesiones de los glomérulos.* Un ejemplo es la *glomerulonefritis crónica,* que puede estar causada por diversas enfermedades que producen inflamación y lesiones en los capilares de los glomérulos. A diferencia de lo que sucede en la forma aguda de esta enfermedad, la glomerulonefritis crónica es una enfermedad lenta y progresiva que puede llevar a una insuficiencia renal irreversible. Puede ser una enfermedad renal primaria, consecuencia de una glomerulonefritis aguda, o puede ser secundaria a ciertas enfermedades sistémicas como el *lupus eritematoso.*
- *Lesiones del intersticio renal.* Las enfermedades primarias o secundarias del intersticio renal reciben el nombre de *nefritis intersticial.* Pueden deberse a lesiones vasculares, glomerulares o tubulares que destruyen nefronas individuales o pueden consistir en una lesión primaria del intersticio renal por venenos, fármacos o infecciones bacterianas. La lesión del intersticio renal producida por una infección bacteriana se llama *pielonefritis.* Esta infección puede deberse a que las bacterias llegan al riñón a través del torrente sanguíneo o, lo que es mas frecuente, ascendiendo desde la vía urinaria inferior hasta los riñones a través de los uréteres. En las pielonefritis de larga duración, la invasión de los riñones por las bacterias no sólo produce lesiones en el intersticio renal, sino que también produce lesiones progresivas en los túbu-

los renales, los glomérulos y las demás partes del riñón, y finalmente conduce a la pérdida de nefronas funcionales.

Función anormal de las nefronas en la insuficiencia renal crónica

La pérdida de nefronas funcionales obliga a las supervivientes a excretar una mayor cantidad de agua y solutos. Normalmente, los riñones filtran unos 180 litros de líquido al día en los capilares de los glomérulos y luego transforman este filtrado en aproximadamente 1.5 litros de orina a medida que el líquido fluye a lo largo de los sucesivos segmentos de la nefrona. Con independencia del número de nefronas funcionales, los riñones tienen que excretar el mismo volumen de orina, si la ingestión de líquido es constante, para mantener el equilibrio de líquidos. Por consiguiente, la pérdida de nefronas funcionales, obliga a las nefronas supervivientes a excretar mayores cantidades de agua y de solutos para evitar una acumulación grave de dichas sustancias en los líquidos corporales. Esto se consigue mediante el incremento de la tasa de filtración glomerular o por la disminución de la tasa de reabsorción tubular en las nefronas supervivientes. Estas adaptaciones permiten que los equilibrios acuoso y salino se mantengan, sólo con pequeños cambios del volumen y de la composición de electrólitos extracelular, incluso en los pacientes que han perdido hasta el 70 % de sus nefronas.

Al contrario que los electrólitos, muchos productos metabólicos de desecho, como la urea y la creatinina, se acumulan en proporción casi directa al número de nefronas destruidas. Estas sustancias no se reabsorben ávidamente en los túbulos renales y su excreción depende, fundamentalmente, de su tasa de filtración glomerular. Si dicha tasa disminuye, estas sustancias se acumulan temporalmente en el cuerpo, por lo que su concentración plasmática aumenta hasta alcanzar el valor de la carga de filtración (tasa de filtración glomerular × concentración plasmática) y la tasa de excreción (concentración de la orina × volumen de la orina) se normaliza, es decir, la excreción se iguala a la ingestión o a la producción corporal de dicha sustancia.

Algunas sustancias, como los fosfatos, el urato y los iones hidrógeno, se mantienen casi en sus límites normales, hasta que la tasa de filtración glomerular cae por debajo del 20 % al 30 % de sus valores normales. Por tanto, las concentraciones plasmáticas de estas sustancias se elevan, pero no de manera proporcional a la disminución de la tasa de filtración glomerular.

Efectos de la insuficiencia renal sobre los líquidos corporales: Uremia

El efecto de la insuficiencia renal sobre los líquidos corporales depende de la ingestión de agua y alimentos, y del grado de

deterioro de la función renal. Suponiendo que la ingestión sea relativamente constante, los efectos más importantes de la insuficiencia renal son los siguientes:

- *Retención de agua y aparición de edema.*
- *Aumento de la cantidad de urea (uremia) y otras sustancias nitrogenadas no proteicas (azoemia) en el líquido extracelular.* Las sustancias nitrogenadas no proteicas son la urea, el ácido úrico, la creatinina, y algunos otros compuestos menos importantes. En general se trata de productos finales del metabolismo de las proteínas.
- *Acidosis.* Se produce como consecuencia de la insuficiencia renal para eliminar normalmente los productos ácidos. Los amortiguadores de los líquidos corporales normalmente pueden neutralizar de 500 a 1000 milimoles de ácido, sin que se produzca un incremento letal de la concentración extracelular de iones hidrógeno. No obstante, cada día el organismo produce normalmente unos 50 a 80 milimoles de ácidos metabólicos más que de bases metabólicas. Por tanto, la insuficiencia renal total conduce a una grave acumulación de ácidos en la sangre en unos pocos días.
- *Anemia.* Si los riñones están seriamente dañados, no son capaces de producir cantidades adecuadas de *eritropoyetina*, que estimula la producción de eritrocitos por la médula ósea.
- *Osteomalacia.* En la insuficiencia renal prolongada, no se producen unas cantidades adecuadas de la forma activa de la *vitamina D*, lo que provoca una disminución de la absorción intestinal de calcio y de su disponibilidad para los huesos. Esto conduce a la aparición del trastorno denominado *osteomalacia*, en el que los huesos se absorben parcialmente y se hacen más frágiles. Otra causa importante de desmineralización de los huesos en la insuficiencia renal crónica es el *aumento de la concentración sérica de fosfato*, como consecuencia de la disminución de la tasa de filtración glomerular. Este aumento de la concentración sérica de fosfato conlleva un incremento de la unión del fosfato con el calcio en el plasma, lo que reduce la cantidad sérica de calcio iónico, lo que, a su vez, estimula la secreción de hormona paratiroidea, que aumenta la liberación de calcio de los huesos ocasionando más desmineralización.

UNIDAD

VI

Células sanguíneas, inmunidad y coagulación de la sangre

32. Eritrocitos, anemia y policitemia
33. Resistencia del organismo a la infección: I. Leucocitos, granulocitos, sistema monocito-macrófago, e inflamación
34. Resistencia del organismo a la infección: II. Inmunidad y alergia
35. Grupos sanguíneos; transfusión; trasplante de tejidos y de órganos
36. Hemostasia y coagulación de la sangre

32

Eritrocitos, anemia y policitemia

La principal función de los glóbulos rojos, también llamados eritrocitos o hematíes, es transportar hemoglobina que, a su vez, lleva el oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Los eritrocitos normales son discos bicóncavos, aunque su aspecto puede variar notablemente cuando recorren los capilares. Los eritrocitos normales tienen un gran exceso de membrana celular para la cantidad de material interno que contienen. Por ello, la deformación de estas células no supone un gran estiramiento de la membrana y, en consecuencia, las células no se rompen. La cantidad media de eritrocitos por milímetro cúbico es de 5 200 000 (± 300 000) en el varón y de 4 700 000 (± 300 000) en la mujer.

Los eritrocitos tienen la facultad de concentrar la hemoglobina. En las personas normales, la cantidad de hemoglobina casi siempre está próxima a su nivel máximo en cada célula (unos 34 g/dL). Por término medio, la sangre contiene unos 15 gramos de hemoglobina por cada 100 mililitros (16 gramos en el varón y 14 gramos en la mujer). Cada gramo de hemoglobina pura se puede combinar con 1.39 mililitros de oxígeno, aproximadamente. Una persona normal puede transportar más de 20 mililitros de oxígeno combinados con la hemoglobina por cada 100 mililitros de sangre.

Génesis de las células sanguíneas. Todas las células sanguíneas derivan de las llamadas *células madre hematopoyéticas pluripotenciales*. A partir de la diferenciación de dichas células se van formando las células sanguíneas circulantes. A medida que estas células se reproducen, un pequeño porcentaje permanece exactamente igual a las células pluripotenciales originales y quedan retenidas en la médula ósea, manteniéndose así una reserva constante. La primera generación de nuevas células no se puede diferenciar como perteneciente a un tipo concreto de células sanguíneas, aunque ya están encaminadas para dar una determinada línea celular; estas son las llamadas *células madre comprometidas*. Cada tipo de células madre comprometidas produce un tipo concreto de células sanguíneas.

La proliferación y la reproducción de las diferentes células madre están bajo el control de múltiples proteínas llamadas *inductores de la proliferación*, que activan dicha proliferación pero no la diferenciación de las células. Ésta se activa por otro grupo de proteínas, llamadas *inductores de la diferenciación*.

Cada proteína inductora hace que se diferencie un tipo de células madre, en uno o más pasos, para formar uno de los tipos de células sanguíneas adultas. La formación de los inductores de proliferación y de diferenciación está controlada por factores externos a la médula ósea. En el caso de los eritrocitos, la exposición del organismo a bajas concentraciones de oxígeno durante un período prolongado estimula la proliferación, la diferenciación y la producción de un número muy elevado de eritrocitos.

■ REGULACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS: FUNCIÓN DE LA ERITROPOYETINA (p. 467)

La masa total de eritrocitos en el sistema circulatorio está regulada dentro de unos límites estrechos. Cualquier circunstancia que reduzca por debajo de lo normal la cantidad de oxígeno que se transporta a los tejidos, habitualmente aumenta la producción de eritrocitos. El principal factor que estimula la producción de eritrocitos es una hormona llamada *eritropoyetina*. En las personas sanas, del 80% al 90% de la eritropoyetina se forma en los riñones; el resto se forma principalmente en el hígado. No se conoce el lugar exacto de los riñones en que se produce la eritropoyetina, pero es posible que sea en las células epiteliales de los túbulos renales.

Cuando se extirpan los dos riñones o una enfermedad renal los destruye, siempre aparece una anemia intensa, ya que la cantidad de eritropoyetina que se forma en los tejidos no renales sólo permite la formación de una tercera parte a la mitad de los eritrocitos que el organismo necesita.

La vitamina B_{12} y el ácido fólico son importantes para la maduración final de los eritrocitos. Tanto la vitamina B_{12} como el ácido fólico son esenciales para la síntesis de DNA. La falta de cualquiera de estas vitaminas produce una disminución de la cantidad de DNA y, en consecuencia, provoca un fracaso en la maduración y la división nuclear. Asimismo, los eritrocitos, además de no proliferar, se hacen más grandes de lo normal, formando *macrocitos* o *megaloblastos*. Estas células tienen formas irregulares y una membrana muy delgada; son capaces de transportar oxígeno normalmente, pero su fragilidad hace que su vida se reduzca a la mitad o a un tercio respecto a lo normal. Por tanto, la deficiencia de vitamina B_{12}, o ácido fólico, produce un *fracaso de la maduración eritropoyética*.

Una causa frecuente de fracaso de la maduración es la incapacidad de absorber la vitamina B_{12} en el tubo digestivo. Es frecuente que esto suceda en las personas con *anemia perniciosa*, una enfermedad en la que la alteración fundamental es la atrofia de la mucosa gástrica. Las células parietales de la glándula gástrica secretan una glucoproteína, llamada *factor*

intrínseco, que se combina con la vitamina B_{12} y facilita su absorción intestinal. El factor intrínseco se une fuertemente a la vitamina B_{12}, y ésta queda protegida de la digestión por las enzimas gastrointestinales. El complejo factor intrínseco-vitamina B_{12} se une a lugares receptores específicos de las membranas con borde en cepillo de las células de la mucosa del íleon. Entonces, la vitamina B_{12} se transporta hasta la sangre mediante un proceso de pinocitosis. La falta del factor intrínseco ocasiona la pérdida de una gran parte de la vitamina, debido a la acción enzimática en el intestino y a la falta de absorción.

Formación de la hemoglobina

La síntesis de la hemoglobina empieza cuando los eritrocitos aún están en el estado de proeritroblastos y continúa incluso en la fase de reticulocitos, cuando estas células abandonan la médula ósea y entran en el torrente sanguíneo. Durante la formación de la hemoglobina, la molécula de *hemo* se combina con una cadena polipeptídica muy larga, denominada *globina,* para formar una subunidad de hemoglobina llamada *cadena de hemoglobina.* Cuatro de estas cadenas de hemoglobina se unen débilmente entre ellas para formar así una molécula de hemoglobina.

La característica más importante de la molécula de hemoglobina es su capacidad para unirse, de forma laxa y reversible, con el oxígeno. El átomo de oxígeno se une de manera laxa a uno de los llamados enlaces de coordinación del átomo de hierro que hay en la hemoglobina. Cuando se une al hierro del grupo hemo, el oxígeno se transporta en su forma molecular, es decir, como dos átomos de oxígeno. El oxígeno se libera en los líquidos tisulares en forma de oxígeno molecular disuelto y no como oxígeno iónico.

Metabolismo del hierro

El hierro es importante para la formación de hemoglobina, de mioglobina y de otras sustancias, como los citocromos, la citocromo oxidasa, la peroxidasa y la catalasa. La cantidad total de hierro en el organismo es de 4 a 5 gramos por término medio. Aproximadamente el 65 % de esta cantidad se encuentra en la hemoglobina; alrededor del 4 % en la mioglobina; un 1 % en los grupos hemo de diversos compuestos que estimulan la oxidación intracelular; el 0.1 % se encuentra combinado con la proteína *transferrina* del plasma sanguíneo; y del 15 % al 30 % se encuentra almacenado, principalmente en el sistema reticuloendotelial y en las células del parénquima hepático, sobre todo en forma de *ferritina.*

Transporte y almacenamiento del hierro. Cuando el hierro se absorbe en el intestino delgado, inmediatamente se

combina con una beta globulina llamada *apotransferrina* para formar *transferrina,* que se transporta en el plasma. Esta unión del hierro es bastante débil. El exceso de hierro de la sangre se deposita en los hepatocitos y en las células reticuloendoteliales de la médula ósea. Una vez dentro del citoplasma de las células, el hierro se combina con la proteína *apoferritina* para formar *ferritina*. Con la ferritina pueden combinarse cantidades variables de hierro, en forma de grupos de radicales de hierro.

Cuando la cantidad de hierro del plasma disminuye muy por debajo de lo normal, el hierro se separa con bastante facilidad de la ferritina y es transportado por la transferrina del plasma hasta los lugares del organismo donde es necesario. Una característica importante de la molécula de transferrina es su capacidad para unirse fuertemente a los receptores de las membranas de los eritroblastos y la médula ósea. Los eritroblastos ingieren la transferrina, junto al hierro que lleva, por endocitosis. La transferrina libera el hierro directamente en las mitocondrias, en las que se sintetiza el hemo.

Cuando los eritrocitos han cumplido su ciclo vital y se destruyen, la hemoglobina que se libera es ingerida por las células del sistema monocito-macrófago. El hierro libre que se libera puede almacenarse en la reserva de ferritina o puede reutilizarse para formar hemoglobina nueva.

■ ANEMIAS (p. 473)

Anemia significa déficit de eritrocitos y puede deberse a una pérdida rápida o a una producción lenta de ellos.

- La *anemia por pérdida de sangre* se produce después de una hemorragia importante. El organismo es capaz de reponer el plasma en 1 a 3 días, pero la concentración de eritrocitos sigue siendo baja. Tras una hemorragia importante, se necesitan de 3 a 4 semanas para que se normalice el número de eritrocitos.
- La *anemia aplásica* se produce por la falta de función de la médula ósea. Puede deberse a la exposición a la radiación gamma, a alguna sustancia química industrial tóxica, o a una reacción adversa contra algún fármaco.
- La *anemia megaloblástica* se produce como consecuencia de la carencia de vitamina B_{12}, de ácido fólico o de factor intrínseco. La carencia de alguna de dichas sustancias determina una reproducción lenta de los eritrocitos en la médula ósea. Como consecuencia, estos eritrocitos crecen demasiado y adoptan formas extrañas; son los llamados *megaloblastos*.
- La *anemia hemolítica*, se produce como consecuencia de la fragilidad de los eritrocitos, que se rompen al recorrer los capilares. En la anemia hemolítica, el número de eritrocitos es normal o incluso mayor de lo norma; sin embargo, debido

a la fragilidad de dichas células, su vida media es muy corta. La *anemia de células falciformes* es un tipo de anemia hemolítica debida a la composición anormal de las cadenas de globina de la hemoglobina. Cuando esta hemoglobina anormal se expone a una concentración baja de oxígeno, precipita en el interior de los eritrocitos formando largos cristales. Esto hace que estas células tengan forma de hoz y sean muy frágiles.

■ POLICITEMIA (p. 474)

La policitemia es un trastorno en el que el número de eritrocitos en la circulación aumenta debido a la hipoxia o a una aberración genética. Las personas que viven en altitudes grandes tienen una *policitemia fisiológica* como consecuencia del enrarecimiento de la atmósfera. También puede aparecer policitemia en las personas con insuficiencia cardíaca debido a la escasa liberación de oxígeno a los tejidos.

La *policitemia vera* es una aberración genética de las células de la línea hemocitoblástica. Los blastocitos continúan produciendo eritrocitos incluso cuando hay demasiados de ellos en la circulación. El hematócrito puede llegar a ser de un 60 % a 70 %.

La policitemia aumenta enormemente la viscosidad de la sangre y, como consecuencia, el flujo sanguíneo por los vasos es frecuentemente muy lento.

33

Resistencia del organismo a la infección:

I. Leucocitos, granulocitos, sistema monocito-macrófago inflamación

Nuestros cuerpos disponen de un sistema especial para combatir los diferentes agentes infecciosos y tóxicos, a los que continuamente estamos expuestos. Los leucocitos, o glóbulos blancos, de la sangre, son los elementos móviles del sistema de protección del organismo. Se forman en la médula ósea y en el tejido linfático, y luego se transportan en la sangre hasta las zonas inflamadas, donde realizan una defensa, rápida y poderosa, contra los agentes infecciosos que pudiera haber en dicha zona. Normalmente en la sangre hay diferentes tipos de leucocitos, cuyos porcentajes normales son los siguientes:

- Polimorfonucleares neutrófilos: 62.0 %.
- Polimorfonucleares eosinófilos: 2.3 %.
- Polimorfonucleares basófilos: 0.4 %.
- Monocitos: 5.3 %.
- Linfocitos: 30.0 %.

Los tres tipos de células polimorfonucleares, tienen un aspecto granular, por lo que se les llama *granulocitos*, o simplemente «*polis*».

Los granulocitos y los monocitos protegen al cuerpo de los organismos invasores, ingiriéndolos por *fagocitosis.* Los linfocitos actúan generalmente junto al sistema inmunitario, uniéndose de manera específica con el organismo invasor y destruyéndolo.

Génesis de los leucocitos. A partir de las *células madre hematopoyéticas pluriponteciales* se forman dos estirpes de leucocitos: la *línea mielocítica* y la *línea linfocítica*. Los granulocitos y los monocitos pertenecen a la línea mielocítica, mientras que los linfocitos pertenecen a la linfocítica. Los granulocitos y los monocitos sólo se forman en la médula ósea. Los linfocitos se producen sobre todo en los diferentes órganos linfáticos, como los ganglios linfáticos, el bazo y el timo.

La esperanza de vida de los leucocitos es bastante variable. La principal razón que explica la presencia de los leuco-

citos en la sangre reside en su transporte desde la médula ósea o desde el tejido linfático hasta las áreas del organismo donde se necesitan. La vida de los granulocitos, una vez liberados desde la médula ósea, normalmente es de unas 4 a 5 horas en la sangre circulante y de 4 a 5 días en los tejidos. Cuando hay una infección tisular grave, la vida de estas células se acorta a sólo unas pocas horas ya que los granulocitos acuden rápidamente al área infectada, realizan su función y en el proceso terminan destruyéndose.

Los monocitos también tienen un tránsito breve en la sangre, de 10 a 12 horas, antes de pasar a los tejidos. Una vez en los tejidos, aumentan de tamaño y se transforman en *macrófagos tisulares*, y en esta forma pueden vivir durante meses, a menos que se destruyan al realizar su función fagocítica.

Los linfocitos entran continuamente en el sistema circulatorio, junto con el drenaje linfático, procedentes de los ganglios linfáticos. Tras unas pocas horas, pasan a los tejidos por diapédesis y después vuelven a entrar en el sistema linfático y retornan de nuevo a la sangre, y así sucesivamente; por tanto, hay una circulación constante de linfocitos por los tejidos. Los linfocitos viven varios meses o incluso años, en función de la necesidad que tenga el organismo de estas células.

■ PROPIEDADES DEFENSIVAS DE LOS NEUTRÓFILOS Y DE LOS MACRÓFAGOS (p. 479)

Los neutrófilos y los monocitos son los principales responsables del ataque y la destrucción de las bacterias, los virus y otros agentes nocivos. Los neutrófilos son células maduras que pueden atacar y destruir bacterias y virus en la sangre circulante. Sin embargo, los monocitos sanguíneos son células inmaduras con escasa capacidad para combatir los agentes infecciosos. Cuando entran en los tejidos, maduran y se transforman en macrófagos tisulares, células que poseen una gran capacidad para combatir los agentes patógenos. Tanto los neutrófilos como los macrófagos se desplazan por los tejidos mediante movimiento ameboide cuando son estimulados por los productos que se forman en las áreas inflamadas. Esta atracción de los neutrófilos y los macrófagos hacia las zonas inflamadas se llama *quimiotaxis.*

La función más importante de los neutrófilos y los macrófagos es la *fagocitosis.* Por razones obvias, la fagocitosis es muy selectiva. Ciertas características físicas aumentan la posibilidad de la fagocitosis. La mayor parte de las estructuras naturales de los tejidos tienen superficies lisas, que resisten a la fagocitosis; si la superficie es rugosa, aumenta la posibilidad de fagocitosis. La mayoría de las sustancias naturales del organismo tienen cubiertas proteicas protectoras que evitan la fagocitosis. Sin embrago, los tejidos muertos y la mayoría de las partículas extrañas carecen de tales cubiertas, lo que les expo-

ne a la fagocitosis. El organismo también dispone de medios específicos para reconocer determinados materiales extraños a los que se adhieren los anticuerpos; la unión de los anticuerpos con las partículas extrañas estimula la fagocitosis.

Una vez que una partícula extraña ha sido fagocitada, los lisosomas y otros gránulos citoplasmáticos entran en contacto con la vesícula fagocítica de inmediato y vierten sus enzimas digestivas y agentes bactericidas en ella.

■ INFLAMACIÓN Y FUNCIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS Y DE LOS MACRÓFAGOS (p. 482)

Cuando se lesiona un tejido, se liberan muchas sustancias que producen cambios en el tejido secundario. Dichas sustancias hacen que aumente el flujo sanguíneo local e incrementan la permeabilidad de los capilares, produciéndose una salida de gran cantidad de líquido hacia los espacios intersticiales, una migración de los granulocitos y los monocitos hacia los tejidos afectados y una hinchazón local.

Uno de los primeros resultados de la inflamación es la «tabicación» del área afectada, separándola del resto de los tejidos. Los espacios tisulares y linfáticos del área inflamada se bloquean con coágulos de fibrinógeno, de manera que el líquido apenas fluye a través de dichos espacios. Este proceso de tabicación retrasa la propagación de las bacterias o de los productos tóxicos. La intensidad del proceso inflamatorio suele ser proporcional al grado de lesión tisular. Los estafilococos que invaden los tejidos liberan toxinas celulares extremadamente mortales, por lo que la inflamación se desarrolla muy rápidamente. Por ello, las infecciones por estafilococos se caracterizan por la «tabicación» rápida. Por el contrario, los estreptococos no producen una destrucción tisular tan intensa y, por consiguiente, la «tabicación» es más lenta. Como consecuencia, los estreptococos tienen una mayor tendencia a diseminarse por todo el organismo y producir la muerte que los estafilococos, a pesar de que estos últimos producen una mayor destrucción tisular.

Respuesta de los macrófagos y de los neutrófilos durante la inflamación (p. 483)

Los macrófagos tisulares forman la primera línea defensiva contra la infección. Pocos minutos después de iniciarse el proceso de inflamación, los macrófagos presentes en los tejidos comienzan inmediatamente las acciones fagocíticas. En respuesta a los *factores quimiotácticos*, muchos macrófagos sésiles se desprenden de sus adherencias y se vuelven móviles. Estos macrófagos migran hacia la zona inflamada e inician su actividad.

La invasión por los neutrófilos del área inflamada constituye la segunda línea de defensa. En la primera hora, o inmediatamente después de iniciarse la inflamación, un gran número de neutrófilos invaden el área inflamada, ya que las sustancias que se liberan desde dicha área los atraen hacia ella por quimiotaxis.

A las pocas horas de haberse iniciado una inflamación aguda e intensa, el número de neutrófilos puede haberse multiplicado por cuatro o por cinco. Esta *neutrofilia* se produce debido a que los productos de la inflamación son transportados en la sangre hasta la médula ósea, donde actúan movilizando a los neutrófilos de los capilares medulares hacia la sangre circulante. De esta manera, aumenta el número de neutrófilos disponibles en el área de tejido inflamada.

Una segunda invasión por los macrófagos del tejido inflamado constituye la tercera línea de defensa. Junto a la invasión de los neutrófilos, los monocitos de la sangre también entran en el tejido inflamado y aumentan de tamaño hasta convertirse en macrófagos. El número de monocitos en la sangre circulante es pequeño, y la reserva de monocitos almacenados en la médula ósea es mucho menor que la de neutrófilos. Por tanto, la acumulación de macrófagos en el tejido inflamado es mucho más lenta que la de neutrófilos. Al cabo de varios días o semanas, los macrófagos terminan siendo las células fagocíticas más abundantes en el área inflamada, debido al aumento de la producción de monocitos en la médula ósea.

La mayor producción de granulocitos y macrófagos por la médula ósea constituye la cuarta línea de defensa. Este incremento obedece a la estimulación de las células madre de granulocitos y monocitos en la médula ósea y hacen falta de 3 a 4 días para que los nuevos granulocitos y monocitos alcancen el desarrollo apropiado para poder salir de la médula ósea.

Hay muchos factores que participan en el control por retroacción de las respuestas de los macrófagos y los neutrófilos. Hay más de dos docenas de factores implicados en el control de las repuestas de los macrófagos y los neutrófilos a la inflamación. Los cinco factores que realizan una función más importante son:

1. *El factor de necrosis tumoral* (TNF).
2. *La interleucina-1* (IL-1).
3. *El factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos* (GM-CSF).
4. *El factor estimulante de las colonias de granulocitos* (G-CSF).
5. *El factor estimulante de las colonias de monocitos* (M-CSF).

Estos cinco factores los forman los macrófagos y los linfocitos T activados presentes en los tejidos inflamados. La principal causa del aumento de la producción de granulocitos y monocitos en la médula ósea se debe a los tres factores estimu-

lantes de las colonias. Esta combinación del TNF, la IL-1 y los factores estimulantes de las colonias proporciona un eficaz sistema de retroacción que comienza con la inflamación del tejido, continúa con la formación de los leucocitos defensivos y termina eliminando la causa de la inflamación.

Formación de pus. Cuando los neutrófilos y los macrófagos han fagocitado un gran número de bacterias y una gran cantidad de tejido necrótico, casi todos los neutrófilos y una gran parte de los macrófagos acaban muriendo. La combinación de diversas porciones del tejido necrótico, los neutrófilos muertos, los macrófagos muertos y el líquido tisular es lo que vulgarmente se llama *pus*. Tras eliminarse la infección, las células muertas y el tejido necrótico del pus se autodestruyen de manera gradual en unos días y los tejidos adyacentes los absorben hasta que desaparecen la mayor parte de los signos de la lesión tisular.

Las personas con alguna infección parasitaria tienen un gran número de eosinófilos. La mayoría de los parásitos son demasiado grandes para ser fagocitados. Los eosinófilos se adhieren a la superficie de los parásitos y liberan sustancias como enzimas hidrolíticas, formas reactivas del oxígeno y polipéptidos larvicidas llamados *proteínas básicas principales;* estas sustancias destruyen a muchos de los parásitos invasores.

Los eosinófilos normalmente constituyen el 2 % de todos los leucocitos sanguíneos. Además de combatir las infecciones parasitarias, los eosinófilos tienden a acumularse en los tejidos que han sufrido una reacción alérgica. La migración de los eosinófilos hacia un tejido inflamado por una reacción alérgica se debe a la liberación por los mastocitos y los basófilos de un factor quimiotáctico eosinófilo. Se cree que los eosinófilos también destoxifican algunas sustancias inductoras de la inflamación liberadas por los mastocitos y los basófilos, y que destruyen los complejos alergeno-anticuerpo, evitando así la extensión del proceso inflamatorio local.

Los basófilos son mastocitos circulantes. Los mastocitos y los basófilos liberan heparina en la sangre, sustancia que evita su coagulación. Estas células también liberan histamina, así como cantidades menores de bradicinina y serotonina, que contribuyen al proceso de inflamación. Tanto los mastocitos como los basófilos realizan una función importante en algunos tipos de reacciones alérgicas. Los anticuerpos de tipo IgE (los responsables de las reacciones alérgicas) tienen una gran tendencia a unirse a los mastocitos y a los basófilos. La unión del antígeno específico y el anticuerpo IgE provoca la ruptura de los mastocitos o de los basófilos, liberándose grandes cantidades de histamina, bradicinina, serotonina, heparina, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia y enzimas lisosómicas. A su vez, estas sustancias provocan las reacciones vasculares y tisulares locales típicas de las reacciones alérgicas.

■ LEUCEMIAS (p. 486)

Hay dos tipos principales de leucemias: las *linfocíticas* y las *mielocíticas*. Las leucemias linfocíticas se deben a la producción cancerosa incontrolada de células linfáticas, que generalmente se inicia en un ganglio linfático o en otro tejido linfático y después se extiende a otras partes del cuerpo. Las leucemias mielocíticas comienzan con la producción cancerosa de células mielocíticas jóvenes en la médula ósea y luego se propaga por todo el cuerpo, de manera que se producen leucocitos en muchos órganos diferentes de la médula ósea. Las células leucémicas generalmente no son funcionales, de manera que no proporcionan la defensa contra las infecciones habitual de los leucocitos normales.

Casi todas las leucemias se extienden al bazo, los ganglios linfáticos, el hígado y a otras zonas muy vascularizadas, independientemente de que la leucemia se haya originado en la médula ósea o en los ganglios linfáticos. Las células leucémicas, de crecimiento rápido, invaden los tejidos adyacentes y utilizan los elementos metabólicos de estos tejidos y, como consecuencia, ocasionan su destrucción por falta de nutrición.

34

Resistencia del organismo a la infección:

II. Inmunidad y alergia

INMUNIDAD INNATA E INMUNIDAD ADQUIRIDA

La inmunidad es la capacidad del cuerpo para resistir los ataques de casi todos los organismos y las toxinas que podrían causar algún daño. La mayoría de los organismos tienen una *inmunidad innata,* que consiste en acciones generales, como la fagocitosis de las bacterias, la destrucción de los organismos patógenos por las secreciones ácidas y las enzimas digestivas, la resistencia de la piel a la invasión y la presencia en la sangre de ciertos compuestos químicos que atacan y destruyen los organismos extraños o las toxinas. La *inmunidad adquirida* es la capacidad del cuerpo para presentar mecanismos muy específicos y eficaces contra agentes invasores concretos, como ciertas bacterias, virus y toxinas potencialmente mortales, o incluso contra los tejidos extraños procedentes de otros organismos.

La inmunidad adquirida se inicia por los antígenos. Hay dos tipos fundamentales de inmunidad adquirida. La *inmunidad humoral,* o *inmunidad de las células B,* implica el desarrollo de anticuerpos circulantes capaces de atacar al agente invasor. La *inmunidad mediada por células*, o *inmunidad de las células T*, es la debida a la formación de un gran número de linfocitos activados, especialmente diseñados para destruir al invasor.

Como la inmunidad adquirida no se produce hasta después de la invasión por un organismo extraño o una toxina, el cuerpo debe contar con algún mecanismo para reconocer la invasión. Cada toxina y cada organismo invasor casi siempre tienen uno o más compuestos químicos exclusivos; estos compuestos se llaman *antígenos* y son los que inician el desarrollo de la inmunidad adquirida.

Para que una sustancia sea antigénica, normalmente debe tener un peso molecular de 8000 o más. Además, la antigenicidad depende de la presencia de grupos moleculares, llamados *epítopos,* que se repiten regularmente sobre la superficie de las grandes moléculas. Las proteínas y los polisacáridos grandes

casi siempre actúan como antígenos ya que ambos tienen esta característica estereoquímica.

Los linfocitos son la base de la inmunidad adquirida. Los linfocitos se encuentran en los ganglios linfáticos y en otros tejidos linfáticos especiales, como el bazo, ciertas áreas de la submucosa del tubo digestivo y la médula ósea. El tejido linfático está distribuido por el cuerpo de una manera muy adecuada para poder interceptar los organismos invasores y las toxinas antes de que se diseminen demasiado.

Hay dos poblaciones de linfocitos, aunque ambas derivan de *células madre hematopoyéticas pluripotenciales*, que se diferencian para dar un tipo u otro. Los linfocitos de una de las poblaciones se modifican en el timo; estos son los llamados *linfocitos T,* y son los responsables de la inmunidad mediada por células. Los linfocitos de la otra población se modifican en el hígado durante el período intermedio de la vida fetal, y en la médula ósea al final del período fetal y después del nacimiento; estos son los llamados *linfocitos B* y son los responsables de la inmunidad humoral.

El timo preprocesa los linfocitos T. En el timo los linfocitos se dividen rápidamente y se diversifican extraordinariamente para poder actuar contra diferentes antígenos específicos. Estas *células T* procesadas salen del timo y se distribuyen por los tejidos linfáticos de todo el cuerpo. La mayor parte del preprocesado de los linfocitos T en el timo ocurre poco antes del nacimiento o poco después de éste. Pasado este período, la extirpación del timo reduce, pero no elimina, el sistema inmunitario de los linfocitos T. Sin embargo, si la extirpación se realiza pocos meses antes del nacimiento, se impide el desarrollo de la inmunidad mediada por células.

El hígado y la médula ósea preprocesan los linfocitos B. Se conocen muy pocos detalles del procesado de los linfocitos B. Se sabe que en el ser humano los linfocitos B se preprocesan en el hígado durante el período intermedio de la vida fetal, y en la médula ósea al final del período fetal y después del nacimiento. Los linfocitos B se diferencian de los linfocitos T ya que segregan anticuerpos activamente, que son grandes moléculas proteicas capaces de combinarse con el antígeno y destruirlo. La diversidad de los linfocitos B es aún mayor que la de los linfocitos T, y producen millones, o incluso miles de millones, de anticuerpos con distintas reactividades específicas. Una vez procesados, los linfocitos B migran a los tejidos linfáticos de todo el cuerpo, y allí se almacenan cerca de las zonas en que lo hacen los linfocitos T.

Cuando un antígeno específico entra en contacto con los linfocitos T y B del tejido linfático, ciertos tipos de linfocitos T y B se activan y se transforman en *células T activadas* y *células B activadas*, que son las que forman los anticuerpos. Las células T activadas y los anticuerpos recién formados reaccionan, de manera sumamente específica con el antígeno que inició su activación lo que inactiva o destruye al antígeno.

Un repertorio de linfocitos preformados esperan a ser activados por un antígeno. Hay millones de tipos diferentes de linfocitos T y linfocitos B preformados capaces de responder al antígeno adecuado. Cada tipo de linfocito preformado sólo es capaz de formar un tipo de anticuerpo o un tipo de células T activadas, con una especificidad concreta. Una vez que el linfocito específico se activa por su antígeno, se reproduce frenéticamente, dando lugar a un número enorme de linfocitos duplicados. Si se trata de un linfocito B, su progenie finalmente secretará los anticuerpos específicos que después circularán por todo el cuerpo. Si es un linfocito T, su progenie se desarrollará como *células T sensibilizadas* que llegan a la sangre, circulan por los líquidos tisulares de todo el cuerpo y finalmente regresan a la linfa. Cada conjunto diferente de linfocitos capaz de formar un anticuerpo específico o una célula T activada concreta es lo que se llama un *clon de linfocitos.* Todos los linfocitos de un clon son idénticos y todos derivan de un linfocito progenitor de un tipo específico.

■ ATRIBUTOS ESPECÍFICOS DEL SISTEMA DE LINFOCITOS B: INMUNIDAD HUMORAL Y ANTICUERPOS (p. 493)

Cuando un antígeno entra en el cuerpo, los macrófagos del tejido linfático lo fagocitan y después lo presentan a los linfocitos B adyacentes. Los linfocitos B latentes específicos para ese antígeno, inmediatamente aumentan de tamaño y finalmente se transforman en *células plasmáticas productoras de anticuerpos.* Las células plasmáticas producen anticuerpos gammaglobulínicos, que se segrega a la linfa y se transportan hasta la sangre circulante.

La formación de células de memoria potencia la respuesta inmunitaria en las siguientes exposiciones al antígeno. Algunos de los linfocitos B que se forman durante la activación de un clon concreto no forman células plasmáticas, sino linfocitos B nuevos similares a los del clon original. Esto hace que las células del clon específico activado aumenten enormemente su número. Estos linfocitos B circulan por todo el cuerpo y pueblan el tejido linfático, pero permanecen en estado latente hasta una nueva activación por una nueva cantidad del mismo antígeno. Estas células son las llamadas *células de memoria*. La exposición posterior al mismo antígeno provoca una respuesta basada en los anticuerpos más rápida y potente, debido a que hay una mayor cantidad de células de memoria que de linfocitos del clon específico original. La mayor potencia y duración de la respuesta secundaria explican por qué se utiliza habitualmente la *vacunación* (inmunización) mediante la inyección del antígeno en dosis múltiples con períodos de varias semanas o varios meses entre las inyecciones.

Los anticuerpos son proteínas gammaglobulinas llamadas *inmunoglobulinas*. Todas las inmunoglobulinas están compuestas por la combinación de *cadenas polipeptídicas ligeras y pesadas.* Cada una de estas cadenas tiene una *porción variable* y una *porción constante.* La porción variable es distinta en cada anticuerpo específico y es la que se une a un tipo concreto de antígeno. La porción constante es la responsable de otras propiedades del anticuerpo, como la capacidad de difusión, su adherencia a ciertas estructuras de los tejidos, y la unión al complejo del complemento. Existen cinco clases generales de anticuerpos, cada una de las cuales tiene una función concreta: IgM, IgA, IgG, IgD e IgE. Las IgG son las más abundantes y constituyen aproximadamente el 75 % de los anticuerpos de una persona normal.

Los anticuerpos actúan atacando directamente al invasor o activando el sistema del complemento, y este último es el que después destruye al organismo invasor. Los anticuerpos pueden inactivar al agente invasor directamente de una de las siguientes maneras:

- *Aglutinación,* en la que muchas partículas grandes con antígenos en su superficie, como las bacterias o los eritrocitos se unen en un grumo.
- *Precipitación,* en la que el complejo molecular formado por el antígeno soluble y el anticuerpo se hace tan grande que se vuelve insoluble.
- *Neutralización,* en la que los anticuerpos cubren los lugares tóxicos del agente antigénico.
- *Lisis,* en la que a veces los anticuerpos son capaces de romper las células invasoras, atacando directamente su membrana celular.

Aunque los anticuerpos tienen algunos efectos directos en la destrucción de los invasores, la mayor parte de su efecto protector deriva de los efectos amplificadores del sistema del complemento.

El sistema del complemento se activa por la reacción antígeno-anticuerpo. *Complemento* es un término general que se utiliza para describir un sistema de proteínas, que normalmente se encuentran en el plasma, que pueden activarse por la reacción antígeno-anticuerpo. Cuando un anticuerpo se une a un antígeno se descubre, o se activa, un lugar reactivo específico de la porción *constante* del anticuerpo. Este lugar activado del anticuerpo se une directamente con la molécula C1 del sistema del complemento, y se inicia una *cascada* de reacciones secuenciales. Cuando se activa el complemento, se forman muchos productos finales, y algunos de ellos contribuyen a la destrucción del organismo invasor o a la neutralización de una toxina.

El complemento puede estimular la fagocitosis de los neutrófilos y los macrófagos, causar la ruptura de la membrana celular de las bacterias u otros organismos invasores, estimular la aglutinación, atacar la estructura de los virus, estimular la

quimiotaxis de los neutrófilos y los macrófagos, e inducir la liberación de histamina por parte de los mastocitos y los basófilos, estimulando así la vasodilatación y la salida de plasma, lo que, a su vez, estimula el proceso inflamatorio. La activación del complemento por una reacción antígeno-anticuerpo se llama *vía clásica.*

La *vía alternativa* de la activación del complemento es la que se produce cuando no interviene la reacción antígeno-anticuerpo. La membrana celular de algunos microorganismos invasores contiene moléculas de polisacáridos grandes, que son capaces de activar la cascada del complemento. La vía alternativa no necesita la reacción antígeno-anticuerpo, pero es capaz de proporcionar la misma protección contra los invasores una vez que la persona está inmunizada contra dicho agente; esta es una de las primeras líneas defensivas contra los microorganismos invasores.

■ ATRIBUTOS ESPECIALES DEL SISTEMA DE LOS LINFOCITOS T: CÉLULAS T ACTIVADAS E INMUNIDAD CELULAR (p. 496)

Cuando los macrófagos presentan un antígeno específico, los linfocitos T del clon de tejido linfático específico proliferan y se produce la liberación de una gran cantidad de células T activadas, de manera paralela a la liberación de anticuerpos por las células B activadas. Estas células T activadas pasan al sistema circulatorio y se distribuyen por todo el cuerpo, por el que circulan durante meses o incluso durante años. Los *linfocitos T de memoria* se forman igual que las células B de memoria del sistema de anticuerpos; si se produce una exposición posterior al mismo antígeno, la liberación de células T activadas es mucho más rápida y potente que en la primera respuesta.

Los antígenos se unen a las *moléculas receptoras* de la superficie de las células T, de la misma forma que se unen a los anticuerpos. Estas moléculas receptoras poseen una unidad variable similar a la región variable del anticuerpo humoral, pero su tallo se encuentra firmemente unido a la membrana celular.

Diversos tipos de linfocitos T con diferentes funciones

Hay tres tipos principales de células T: 1) las *células T colaboradoras*; 2) las *células T citotóxicas*, y 3) las *células T supresoras*. La función de cada una de ellas es muy diferente.

Las células T colaboradoras son las células T más abundantes del cuerpo. Las células T actúan como reguladoras de casi todas las funciones inmunitarias. Esta tarea la realizan mediante la formación de una serie de proteínas mediadoras llamadas *linfocinas,* que actúan sobre otras células del sistema

inmunitario y de la médula ósea. Las células T colaboradoras secretan *interleucina-2, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-5, interleucina-6, factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos,* e *interferón-γ*. En ausencia de las linfocinas producidas por las células T colaboradoras, el resto del sistema inmunitario se paraliza casi totalmente. El virus del *síndrome de la inmunodeficiencia adquirida* (SIDA), desactiva o destruye estas células T colaboradoras, lo que conduce a quedar casi totalmente desprotegido contra las enfermedades infecciosas.

Las células T colaboradoras realizan las siguientes funciones:

- *Estimulación del crecimiento y la proliferación de las células T citotóxicas y de las células T supresoras,* mediante la acción de las interleucinas-2, -4 y -5.
- *Estimulación del crecimiento y la diferenciación de las células B para formar células plasmáticas y anticuerpos,* principalmente, por la actuación de las interleucinas-4, -5 y -6.
- *Activación del sistema de los macrófagos.*
- *Estimulación de las mismas células T colaboradoras.* La interleucina-2 tiene un efecto de retroacción positiva directa que estimula la activación de las células T colaboradoras, por lo que actúa como amplificadora de la respuesta inmunitaria celular.

Las células T citotóxicas son capaces de destruir microorganismos mediante el ataque directo. Por esta razón, estas células también se llaman *células agresoras, células citolíticas* o *células asesinas* (del inglés, *killer cells*). Las proteínas receptoras de la superficie de las células T citotóxicas se unen con fuerza a los organismos o las células que contiene el antígeno específico. Después de unirse, las células T citotóxicas secretan *proteínas formadoras de agujeros,* llamadas *perforinas,* que, literalmente, realizan grandes agujeros en la membrana de la célula atacada. Estos agujeros interrumpen el equilibrio osmótico celular, lo que conduce a la muerte de las células atacadas. Las células T citotóxicas son especialmente importantes para la destrucción de las células infectadas por virus, las células cancerosas y las células de los órganos trasplantados.

Las células T supresoras suprimen las funciones de las células T citotóxicas y las células T colaboradoras. Se cree que estas funciones supresoras sirven para regular las actividades de las otras células T, de manera que impiden la producción de reacciones inmunitarias excesivamente intensas, que podrían resultar demasiado dañinas para el cuerpo.

■ TOLERANCIA INMUNOLÓGICA (p. 498)

Normalmente, el sistema inmunitario reconoce los tejidos propios como totalmente diferentes respecto a los de los organis-

mos invasores. Se cree que casi todo el fenómeno de la *tolerancia* se desarrolla durante el procesamiento de los linfocitos T en el timo y de los linfocitos B en la médula ósea. El mecanismo de inducción de la tolerancia no se conoce totalmente, aunque se cree que la exposición continua a los antígenos propios en el feto, provoca la destrucción de los linfocitos T y B autorreactivos.

El fracaso del mecanismo de tolerancia da lugar a las enfermedades autoinmunitarias en las que el sistema inmunitario ataca los tejidos propios, como la *fiebre reumática,* en la que el cuerpo se inmuniza contra los tejidos de las articulaciones y de las válvulas del corazón, la *glomerulonefritis,* en la que la inmunización es contra la membrana basal de los glomérulos, la *miastenia grave,* en la que aparece inmunidad contra las proteínas receptoras de acetilcolina de la unión neuromuscular, y el *lupus eritematoso,* en el que la inmunización es contra muchos tejidos diferentes.

■ ALERGIA E HIPERSENSIBILIDAD (p. 499)

Un efecto secundario importante pero no deseado de la inmunidad es la aparición de la *alergia* y de otros tipos de *hipersensibilidad inmunitaria*. La alergia puede deberse a la respuesta de las células T activadas contra algunas sustancias químicas o medicamentos, y puede producir erupciones cutáneas, edema o crisis asmáticas. En algunas personas, la resina de la hiedra venenosa estimula la formación de células T colaboradoras y células T citotóxicas activadas que difunden hacia la piel y provoca la aparición de la reacción inmunitaria celular típica contra esta planta.

Algunos tipos de alergias se deben a los anticuerpos IgE; estos anticuerpos se llaman *reaginas* o *anticuerpos sensibilizantes*, para distinguirlos de los anticuerpos IgG, mucho más frecuentes. Una característica especial de los anticuerpos IgE es su capacidad para unirse fuertemente a los mastocitos y los basófilos, lo que provoca la liberación de muchas sustancias vasodilatadoras, el incremento de la permeabilidad capilar y la atracción de los neutrófilos y eosinófilos. La *urticaria*, la *fiebre del heno* y el *asma* se producen por este mecanismo.

35

Grupos sanguíneos; transfusión; trasplante de tejidos y de órganos

GRUPOS SANGUÍNEOS 0-A-B (p. 503)

Hay dos antígenos, el *tipo A* y el *tipo B*, que aparecen en la superficie de los eritrocitos de un gran porcentaje de la población. Estos antígenos, o *aglutinógenos*, son los responsables de las reacciones que se producen en algunas transfusiones sanguíneas. Debido a la presencia o ausencia de los aglutinógenos en los eritrocitos la sangre se clasifica en grupos antes de realizar una transfusión. Cuando no están presentes ni el aglutinógeno A ni el aglutinógeno B, el grupo sanguíneo es de *tipo 0* (cero). Cuando sólo está presente el aglutinógeno A, el grupo sanguíneo es de *tipo A*. Cuando sólo está presente el aglutinógeno B, el grupo sanguíneo es de *tipo B*. Y cuando están presentes tanto el aglutinógeno A como el aglutinógeno B, el grupo sanguíneo es de *tipo AB.*

Si los eritrocitos de una persona carecen de aglutinógeno A, en su plasma se encuentran unos anticuerpos llamados *aglutininas anti-A.* Cuando los eritrocitos carecen de aglutinógeno B, en el plasma se encuentran anticuerpos llamados *aglutininas anti-B*. En el plasma de la sangre de tipo 0, hay aglutininas anti-A y aglutininas anti-B. Dado que en la sangre de tipo AB hay aglutinógeno A y aglutinógeno B, no hay ninguna aglutinina.

Las aglutininas son gammaglobulinas de las subclases IgM e IgG. El origen de la presencia de aglutininas en las personas que no tienen el antígeno en su sangre se debe a la entrada de pequeñas cantidades de antígeno A y antígeno B, con los alimentos y a través del contacto con ciertas bacterias.

Cuando las sangres son incompatibles, debido a que mezclan aglutininas plasmáticas anti-A o anti-B, con eritrocitos que poseen aglutinógenos A o B respectivamente, los eritrocitos se aglutinan formando grandes agrupaciones de ellos. Estas agrupaciones pueden taponar los vasos pequeños de todo el sistema circulatorio. En algunos casos, los anticuerpos provocan la lisis de los eritrocitos mediante la activación del sistema del complemento.

Uno de los efectos más graves de las reacciones transfusionales es la insuficiencia renal. El exceso de hemoglobina pro-

cedente de la hemólisis de los eritrocitos atraviesa las membranas de los glomérulos y entra en los túbulos renales. La reabsorción tubular de agua hace que aumente la concentración de hemoglobina, que termina precipitando y bloquea los túbulos.

■ GRUPOS SANGUÍNEOS Rh (p. 505)

El sistema Rh también es otro factor importante en las transfusiones sanguíneas. En el sistema Rh casi nunca se produce la aparición espontánea de aglutininas; la persona debe sufrir una primera exposición a un antígeno Rh, mediante una transfusión o durante el embarazo. Cuando se inyectan eritrocitos con el factor Rh (sangre Rh positiva) en una persona cuya sangre carece de él (sangre Rh negativa), ésta desarrolla aglutininas anti-Rh, que alcanzan una concentración máxima pasados de 2 a 4 meses. Tras múltiples exposiciones al factor Rh, la persona Rh negativa presenta una fuerte sensibilización al factor Rh. La mezcla de sangre con diferente Rh provoca aglutinación y hemólisis.

La *eritroblastosis fetal* es una enfermedad del feto y del recién nacido que se caracteriza por la aglutinación progresiva y posterior fagocitosis de los eritrocitos. El caso típico es el que ocurre cuando la madre es Rh negativa y el padre Rh positivo. Si el niño hereda el antígeno Rh positivo del padre, la madre desarrolla las aglutininas anti-Rh en respuesta al antígeno; estas aglutininas pueden atravesar la placenta, entrar en la circulación del feto y provocar la aglutinación de sus eritrocitos.

■ TRASPLANTE DE TEJIDOS Y DE ÓRGANOS (p. 507)

Un *autoinjerto* es el trasplante de tejidos o de órganos completos de una parte del cuerpo a otra . Un *isoinjerto* es el trasplante de un órgano de un gemelo univitelino a otro. Un *aloinjerto* es el trasplante de un órgano de una persona a otra. Un *xenoinjerto* es el trasplante de un órgano de una especie a otra.

En el caso de los autoinjertos e isoinjertos, todas las células del órgano trasplantado poseen prácticamente los mismos antígenos que el receptor y pueden sobrevivir indefinidamente si reciben el riego sanguíneo adecuado. En los aloinjertos y xenoinjertos, casi siempre se producen reacciones inmunitarias. Estas reacciones causan la muerte de todas las células del injerto de 1 a 5 semanas después del trasplante, salvo que se aplique un tratamiento específico para evitar las reacciones inmunitarias. Cuando los tejidos están «tipificados» adecuadamente y son similares, respecto a sus antígenos celulares, entre el donante y el receptor, el injerto puede sobrevivir con éxito

durante períodos largos. Generalmente es necesario utilizar fármacos para evitar las reacciones inmunitarias.

Tipificar un tejido es identificar sus antígenos del complejo HLA. Los antígenos más importantes que provocan el rechazo de los injertos constituyen un complejo llamado *antígenos HLA*. Únicamente seis de estos antígenos siempre están presentes en la superficie de las células de todas las personas, pero hay más de 150 antígenos HLA diferentes. Este número representa más de un billón de combinaciones posibles. Por consiguiente, es prácticamente imposible que dos personas posean los mismos seis antígenos HLA, salvo que sean gemelos univitelinos.

Los antígenos HLA están presentes en la superficie de los leucocitos y en la de las células tisulares. Algunos de los antígenos HLA no son muy antigénicos, por lo que no es necesaria una compatibilidad exacta de todos los antígenos del donante y del receptor para la supervivencia del injerto, pero los mejores resultados son los que se consiguen cuando se alcanza la mayor compatibilidad entre el donante y el receptor.

La prevención del rechazo puede realizarse mediante la supresión del sistema inmunitario utilizando: a) *hormonas glucocorticoides*; b) diversos fármacos que resultan tóxicos para el sistema linfático, como la *azatioprina*, o c) la *ciclosporina*, que posee un efecto inhibidor específico sobre la formación de las células T colaboradoras. Este fármaco es especialmente eficaz para bloquear las reacciones de rechazo debidas a las células T.

36

Hemostasia y coagulación de la sangre

El término *hemostasia* significa prevención de la pérdida de sangre. Cuando un vaso se lesiona o se rompe, la hemostasia se consigue por medio de: 1) un espasmo vascular; 2) la formación de un tapón de plaquetas; 3) la formación de un coágulo sanguíneo debido a la coagulación de la sangre, y 4) la proliferación final de tejido fibroso para cerrar de manera permanente la lesión del vaso.

- *Un traumatismo en un vaso sanguíneo hace que la pared de este se contraiga.* La contracción se produce como consecuencia de reflejos nerviosos, espasmos miogénicos locales y la liberación de factores humorales locales desde los tejidos lesionados y las plaquetas sanguíneas, como la sustancia vasoconstrictora *tromboxano* A_2.
- *Un tapón plaquetario puede tapar un agujero pequeño en un vaso sanguíneo.* Cuando las plaquetas entran en contacto con una superficie vascular dañada, empiezan a hincharse, adoptan formas irregulares, liberan gránulos que contienen multitud de factores activos, que aumentan la adherencia de las plaquetas (por ejemplo, difosfato de adenosina) y forman tromboxano A_2. El ADP y el tromboxano actúan sobre las plaquetas próximas activándolas, de manera que se adhieren a las plaquetas activadas originalmente, formándose así un tapón plaquetario.
- *La formación de un coágulo sanguíneo es el tercer mecanismo de la hemostasia.* La formación de un coágulo empieza entre 15 y 20 segundos después de producirse un traumatismo grave de la pared vascular, o en 1 a 2 minutos si el traumatismo es leve. Entre 3 y 6 minutos después de la ruptura de un vaso todo el agujero, o el extremo roto del vaso, está tapado por el coágulo, siempre que el vaso no sea demasiado grande. Después de 20 a 60 minutos, el coágulo se retrae, con lo que el vaso se cierra todavía más. Una vez que se ha formado el coágulo, es invadido por fibroblastos que, a continuación, empiezan a formar tejido conjuntivo en él.

■ MECANISMO DE COAGULACIÓN DE LA SANGRE (p. 511)

La coagulación de la sangre se produce en tres pasos fundamentales:

- En respuesta a la ruptura o a la lesión de un vaso sanguíneo se forman unas sustancias, que constituyen el llamado complejo *activador de la protrombina.*
- El activador de la protrombina cataliza la transformación de la *protrombina* en *trombina.*
- La trombina actúa como una enzima para convertir el *fibrinógeno* en *fibras de fibrina*, que atrapan plaquetas, eritrocitos y plasma para formar el coágulo.

La protrombina se convierte en trombina. La protrombina es una proteína plasmática inestable que puede fragmentarse fácilmente en compuestos más pequeños, uno de los cuales es la trombina. La protrombina se está produciendo en el hígado de manera constante. Si el hígado deja de producir protrombina, su concentración en el plasma se reduce en 24 horas hasta ser tan baja que no se puede producir la coagulación de la sangre normalmente. Para la producción normal de protrombina en el hígado es necesaria la *vitamina K*, por ello una carencia de esta vitamina o la presencia de una enfermedad hepática pueden impedir la formación normal de protrombina y se origina una tendencia al sangrado.

El fibrinógeno se convierte en fibrina y se forma un coágulo. El fibrinógeno es una proteína de gran peso molecular que se forma en el hígado. Dado su gran tamaño molecular, normalmente sale muy poco fibrinógeno a través de los poros de los capilares hacia el líquido intersticial. La trombina es una enzima que actúa sobre las moléculas de fibrinógeno y elimina cuatro péptidos de bajo peso molecular de cada una de ellas, quedando una molécula de *monómero de fibrina.* Las moléculas de monómero de fibrina polimerizan unas con otras y forman largas fibras de fibrina que son las que constituyen el retículo del coágulo. El retículo de fibrina recién formado es fortalecido por una sustancia llamada *factor estabilizador de la fibrina,* que normalmente está presente en el plasma en pequeñas cantidades. Esta sustancia también se libera desde las plaquetas atrapadas en el coágulo. El factor estabilizador de la fibrina es una enzima que produce enlaces covalentes entre las moléculas de monómero de fibrina y entre las fibras de fibrina adyacentes, por lo que da fortaleza a la red de fibrina.

Al iniciarse la coagulación se forma el activador de la protrombina. El activador de la protrombina puede formarse por dos vías: 1) la *vía extrínseca,* que comienza con un traumatismo de la pared vascular y de los tejidos circundantes, y 2) la *vía intrínseca*, que se inicia en la propia sangre. En ambas vías intervienen una serie de proteínas plasmáticas de tipo betaglobulinas. Estos factores de la coagulación de la san-

gre son enzimas proteolíticas que provocan las sucesivas reacciones en cascada del proceso de la coagulación.

- *El mecanismo extrínseco* para el inicio de la formación del activador de la protrombina comienza cuando la pared vascular o un tejido extravascular sufre un traumatismo, y se produce mediante los tres pasos siguientes:

  1. *Liberación de tromboplastina tisular.* El tejido lesionado libera un complejo de varios factores, llamado tromboplastina tisular; estos factores son fosfolípidos de las membranas de los tejidos dañados y un complejo lipoproteico que actúa como enzima proteolítica.
  2. *Activación del factor X para formar factor X activado.* El complejo lipoproteico de la tromboplastina tisular se combina con el *factor VII de la coagulación* y, en presencia de los fosfolípidos de los tejidos dañados y de iones calcio, actúa enzimáticamente sobre el factor X para dar factor X activado.
  3. *Efecto del factor X activado para formar el activador de la protrombina.* El factor X activado se combina inmediatamente con los fosfolípidos tisulares liberados, que forman parte de la tromboplastina tisular, y con el *factor V* para formar el complejo llamado activador de la protrombina. A los pocos segundos, éste escinde la protrombina para formar trombina y el proceso de coagulación prosigue como se ha descrito. El factor X activado es la proteasa que realmente produce la ruptura de la protrombina para dar trombina.

- *El mecanismo intrínseco* para el inicio de la formación del activador de la protrombina comienza con un traumatismo de la propia sangre o con la exposición de la sangre al colágeno de la pared de un vaso sanguíneo lesionado. El proceso se produce mediante la siguiente cascada de reacciones:

  1. *Activación del factor XII y liberación de fosfolípidos plaquetarios.* Debido al traumatismo el factor XII se activa para formar una enzima proteolítica llamada *factor XII activado.* Simultáneamente, el traumatismo sanguíneo daña las plaquetas, por lo que se liberan fosfolípidos plaquetarios que contienen una lipoproteína llamada *factor III plaquetario,* que interviene en las reacciones de coagulación posteriores.
  2. *Activación del factor XI.* El factor XII activado actúa enzimáticamente sobre el factor XI para activarlo. Este segundo paso de la vía intrínseca requiere la presencia de *cininógeno de peso molecular elevado (HMW).*
  3. *Activación del factor IX por el Factor XI activado.* El factor XI activado actúa luego enzimáticamente sobre el factor IX para activarlo.
  4. *Activación del factor X.* El factor IX activado junto con el factor VIII, los fosfolípidos plaquetarios y el factor III de las plaquetas dañadas, activan al factor X. Cuando

hay poco factor VIII o pocas plaquetas, este paso es deficiente. El factor VIII es el que falta en las personas con *hemofilia clásica.* Las plaquetas son el factor que falta en la enfermedad hemorrágica llamada *trombocitopenia*.

5. *Acción del factor X activado para formar el activador de la protrombina.* Este paso de la vía intrínseca es igual que el último de la vía extrínseca, es decir, el factor X activado se combina con el factor V y con los fosfolípidos plaquetarios o tisulares para formar el complejo llamado activador de la protrombina. El activador de la protrombina, a su vez, inicia la escisión de la protrombina para formar trombina, poniendo en marcha el proceso final de la coagulación.

Para que se produzca la coagulación de la sangre hacen falta iones calcio. Los iones calcio son necesarios en todas las reacciones de la coagulación, salvo en los dos primeros pasos de la vía intrínseca. Por ello, en ausencia de calcio no se puede producir la coagulación sanguínea. Afortunadamente, la concentración de los iones calcio raramente es lo bastante baja como para afectar de manera significativa a la cinética de la coagulación sanguínea. Cuando se extrae sangre a una persona, se puede evitar su coagulación reduciendo la concentración de los iones calcio por debajo del umbral necesario para ella. Esto puede realizarse mediante la desionización del calcio, provocando su reacción con sustancias como el *ion citrato,* o precipitándolo con sustancias como el *ion oxalato*.

Prevención de la coagulación de la sangre en el sistema vascular normal: Anticoagulantes intravasculares (p. 516)

Los factores más importantes que evitan la coagulación de la sangre en el sistema vascular normal son: 1) una *tersura del endotelio*, que evita la activación por contacto del sistema intrínseco de la coagulación; 2) una *capa de glucocáliz del endotelio*, que repele a los factores de coagulación y a las plaquetas, y 3) una *proteína*, llamada *trombomodulina*, *unida a la membrana endotelial*, que se combina con la trombina. El complejo trombomodulina-trombina activa también a una proteína plasmática llamada *proteína C*, que inactiva los factores V y VIII activados. Cuando se lesiona la pared endotelial, se pierden la tersura y la capa de glucocáliz-trombomodulina, lo que activa al factor XII y a las plaquetas, iniciándose así la vía intrínseca de la coagulación.

Los agentes que eliminan la trombina de la sangre, como las fibras de fibrina que se forman durante el proceso de coagulación y una alfa-globulina llamada *antitrombina III,* son los anticoagulantes sanguíneos más importantes. La trombina es adsorbida por las fibras de fibrina a medida que éstas se forman, lo cual evita que la trombina se disemine por el resto de la

sangre y, por tanto, impide la propagación excesiva del coágulo. La trombina no adsorbida por las fibras de fibrina se combina con la antitrombina III, que la inactiva.

La heparina aumenta la eficacia de la antitrombina III para eliminar la trombina. En presencia de un exceso de heparina, la eliminación de la trombina de la circulación es prácticamente instantánea. Los *mastocitos* localizados en el tejido conjuntivo pericapilar de todo el cuerpo y los *basófilos* de la sangre producen heparina. Estas células segregan continuamente pequeñas cantidades de heparina, que difunde al sistema circulatorio.

La plasmina causa la lisis de los coágulos sanguíneos. El *plasminógeno* es una proteína plasmática que cuando se activa se transforma en una sustancia llamada *plasmina*, una enzima proteolítica similar a la tripsina. La plasmina digiere las fibras de fibrina, así como otros factores de la coagulación. El plasminógeno queda atrapado, junto con otras proteínas plasmáticas, en el coágulo en formación.

Los tejidos dañados y el endotelio vascular lentamente van liberando un potente activador, llamado *activador tisular del plasminógeno* (t-PA), que transforma el plasminógeno en plasmina y ésta elimina el coágulo. La plasmina no solo destruye las fibras de fibrina, sino que además actúa como enzima proteolítica que digiere el fibrinógeno y algunos de los otros factores de la coagulación. En la sangre se forman constantemente pequeñas cantidades de plasmina. La sangre también posee otro factor, la *alfa*$_2$*-antiplasmina,* que se une a la plasmina y la inactiva; la tasa de formación de plasmina debe superar un determinado nivel crítico antes de que sea efectiva.

■ TRASTORNOS QUE PROVOCAN UN SANGRADO EXCESIVO (p. 517)

El sangrado excesivo puede deberse a una carencia de vitamina K, a la hemofilia o a la trombocitopenia (déficit de plaquetas). La vitamina K es necesaria para la formación de cinco factores de la coagulación importantes: la *protrombina*, los *factores VII, IX* y *X*, y la *proteína C*. En ausencia de vitamina K, el déficit correspondiente de estos factores de la coagulación puede conducir a una tendencia a sufrir hemorragias graves.

La hemofilia se produce por un déficit del factor VIII o del factor IX, y afecta casi exclusivamente a los varones. La *hemofilia A*, o *hemofilia clásica,* es la que ocurre cuando hay un déficit del factor VIII y es la que se da en el 85 % de los casos, aproximadamente. El otro 15 % de los casos de hemofilia se deben a un déficit del factor IX. Ambos factores se heredan como rasgos recesivos del cromosoma X, por lo que las mujeres casi nunca son hemofílicas, ya que generalmente por lo menos uno de sus cromosomas X suele tener los genes adecuados.

La trombocitopenia es el déficit de plaquetas en el sistema circulatorio. Las personas con trombocitopenia tienen tendencia a sangrar por los vasos pequeños o los capilares. Como consecuencia, se producen pequeñas hemorragias puntiformes en todos los tejidos del cuerpo. La piel de estas personas presenta muchas manchas purpúreas pequeñas, de las que deriva el nombre de la enfermedad llamada *púrpura trombocitopénica.*

■ PROCESOS TROMBOEMBÓLICOS (p. 518)

La presencia anormal de un coágulo en un vaso sanguíneo se llama *trombo*. Un *émbolo* es un trombo que fluye libremente por el sistema circulatorio. Generalmente, los émbolos no dejar de fluir hasta que llegan a un paso demasiado estrecho del sistema circulatorio. Los procesos tromboembólicos humanos normalmente se inician como consecuencia de la aparición de rugosidades en la superficie endotelial de los vasos o por un flujo sanguíneo anormalmente lento. El endotelio rugoso puede iniciar el proceso de la coagulación. Cuando el flujo sanguíneo es demasiado lento, la concentración de factores procoagulantes a menudo aumenta lo suficiente en un área local como para que se inicie la coagulación.

■ ANTICOAGULANTES PARA USO CLÍNICO (p. 519)

- La *heparina* se extrae de diversos tejidos animales y se prepara de forma casi pura. La heparina aumenta la eficacia de la *antitrombina III*. La acción de la heparina en el cuerpo es casi instantánea y a dosis normales (de 0.5 a 1 mg/kg) puede aumentar el tiempo de coagulación desde el valor normal de unos 6 minutos a 30 o más. Si se emplea demasiada heparina, se puede administrar una sustancia llamada *protamina*, que se combina electrostáticamente con ella y la inactiva.
- Las *cumarinas* como la *warfarina* hacen que disminuyan las concentraciones plasmáticas de protrombina y de los factores VIII, IX y X. La warfarina causa ese efecto al competir con la vitamina K por los lugares reactivos de los procesos enzimáticos de la síntesis de protrombina y de los otros tres factores de la coagulación.

UNIDAD

VII

Respiración

37. Ventilación pulmonar
38. Circulación pulmonar; edema pulmonar; líquido pleural
39. Principios físicos del intercambio gaseoso; difusión del oxígeno y del dióxido de carbono a través de la membrana respiratoria
40. Transporte de oxígeno y de dióxido de carbono en la sangre y los líquidos corporales
41. Regulación de la respiración
42. Insuficiencia respiratoria: fisiopatología, diagnóstico, oxigenoterapia

37

Ventilación pulmonar

El sistema respiratorio proporciona oxígeno a los tejidos y elimina el dióxido de carbono. Los principales acontecimientos funcionales de la respiración son: 1) la ventilación pulmonar, es decir, cómo el aire entra y sale de los alvéolos pulmonares; 2) la difusión del oxígeno y del dióxido de carbono entre los alvéolos y la sangre; 3) el transporte del oxígeno y del dióxido de carbono hacia y desde los tejidos periféricos, y 4) la regulación de la respiración. Este capítulo analiza la ventilación pulmonar.

■ MECÁNICA DE LA VENTILACIÓN PULMONAR (p. 525)

Músculos que producen la expansión y la contracción de los pulmones

El volumen pulmonar aumenta y disminuye con la expansión y la contracción de la cavidad torácica. En cuanto la cavidad torácica aumenta su longitud o su anchura, se producen cambios simultáneos del volumen pulmonar.

- *La respiración normal tranquila* se lleva a cabo por el movimiento del diafragma. Durante la inspiración, la contracción del diafragma tira de las superficies inferiores de los pulmones hacia abajo. Durante la espiración, el diafragma se relaja, y el retroceso elástico de los pulmones, de la pared torácica y de las estructuras abdominales comprime los pulmones.
- Durante la *respiración enérgica*, las fuerzas elásticas no tienen la potencia suficiente para provocar la necesaria espiración rápida. La fuerza adicional se consigue fundamentalmente mediante la acción de los músculos abdominales, que empujan el contenido abdominal contra el diafragma.

La elevación y el descenso de la caja torácica hacen que los pulmones se expandan y se contraigan. Cuando la caja torácica se eleva, las costillas se dirigen casi directamente hacia delante, de forma que el esternón también lo hace, alejándose de la columna, lo que aumenta el grosor anteroposterior del tórax.

- *Los músculos que elevan la caja torácica son músculos inspiradores;* se trata de los intercostales externos, aunque otros músculos también contribuyen, como los esternocleidomastoideos, los serratos anteriores y los escalenos.

- *Los músculos que comprimen la caja torácica son músculos espiradores;* Se trata de los intercostales internos y los rectos abdominales. Otros músculos abdominales comprimen el contenido abdominal hacia arriba, contra el diafragma.

Movimiento del aire dentro y fuera de los pulmones y presiones que los producen

La presión pleural es la presión del líquido que se encuentra en el espacio entre la pleura pulmonar y la pleura de la pared torácica. La presión pleural normal al principio de la inspiración es de aproximadamente −5 cm de agua, que es la cantidad de aspiración necesaria para mantener los pulmones en su volumen de reposo. Durante la inspiración, la expansión de la caja torácica tira de los pulmones con más fuerza todavía y crea una presión aún más negativa, hasta un valor medio de unos −7.5 cm de agua.

La presión alveolar es la presión del aire dentro de los alvéolos pulmonares. Cuando la glotis está abierta y no hay movimiento de aire, las presiones en todas las partes del árbol respiratorio son iguales a la presión atmosférica, que se toma como cero centímetros de agua.

- *Durante la inspiración*, la presión en los alvéolos desciende hasta aproximadamente −1 cm de agua, lo que resulta suficiente para mover 0.5 litros de aire al interior de los pulmones durante los dos segundos necesarios para la inspiración.
- *Durante la espiración* ocurre lo contrario: la presión alveolar se eleva hasta +1 cm de agua aproximadamente, y esto hace salir 0.5 litros de aire inspirado fuera de los pulmones durante los 2 ó 3 segundos de la espiración.

La distensibilidad pulmonar es el cambio del volumen pulmonar por unidad de variación de la presión transpulmonar. La presión transpulmonar es la diferencia entre las presiones alveolar y pleural. La distensibilidad normal total de ambos pulmones en el adulto medio es de unos 200 mL por centímetro de agua. La distensibilidad se determina de acuerdo con las siguientes fuerzas elásticas:

- *Las fuerzas elásticas del tejido pulmonar* están determinadas principalmente por las fibras de elastina y colágeno.
- *Las fuerzas elásticas producidas por la tensión superficial* en el interior de los alvéolos son responsables de las dos terceras partes de las fuerzas elásticas totales en los pulmones normales.

Agente tensoactivo (surfactante), tensión superficial y colapso de los pulmones (p. 528)

Las moléculas de agua se atraen entre sí. La superficie del agua que tapiza los alvéolos intenta contraerse como resultado

de la atracción mutua de las moléculas de agua. Esto trata de forzar el aire fuera de los alvéolos y, en consecuencia, hace que estos intenten colapsarse. El efecto neto es que se genera una fuerza contráctil elástica de los pulmones completos, que se denomina *fuerza elástica de tensión superficial*.

El agente tensoactivo reduce el esfuerzo de la respiración (aumenta la distensibilidad) al disminuir la tensión superficial alveolar. El agente tensoactivo es secretado por las células epiteliales alveolares de tipo II. Su componente principal es el fosfolípido dipalmitoilfosfatidilcolina. El surfactante se extiende sobre la superficie alveolar y reduce la tensión superficial hasta entre 1/12 y 1/2 de la tensión superficial de una superficie de agua pura.

Los alvéolos más pequeños tienen una mayor tendencia a colapsarse. Obsérvese en la siguiente fórmula que la presión de colapso generada en los alvéolos está afectada de forma inversa por el radio del alvéolo, lo que significa que cuanto más pequeño es el alvéolo, mayor es la presión del colapso:

$$\text{Presión} = (2 \times \text{tensión superficial})/\text{Radio}$$

El agente tensoactivo (surfactante), la «interdependencia» y el tejido fibroso pulmonar son importantes para «estabilizar» el tamaño de los alvéolos. Si unos alvéolos fueran grandes y otros pequeños, teóricamente los de menor tamaño tenderían a colapsarse y producir la expansión de los más grandes. Esta inestabilidad de los alvéolos no ocurre normalmente debido a las siguientes razones:

- *Interdependencia.* Los alvéolos adyacentes, los conductos alveolares y otros espacios aéreos tienden a organizarse de forma que generalmente un alvéolo grande no se encuentra al lado de uno pequeño porque comparten tabiques comunes.
- *Tejido fibroso.* Los pulmones están formados por unas 50 000 unidades funcionales, cada una de las cuales contiene uno o unos pocos conductos alveolares con sus alvéolos asociados. Todos ellos están rodeados por tabiques fibrosos que actúan como un «entablillado» adicional.
- *Surfactante (agente tensoactivo).* El surfactante reduce la tensión superficial, permitiendo que el fenómeno de la interdependencia y el tejido fibroso den cuenta de los efectos de la tensión superficial. Cuando un alvéolo se hace más pequeño, las moléculas de agente tensoactivo de la superficie alveolar se «aprietan» unas con otras, aumentando su concentración; esto reduce aún más la tensión superficial.

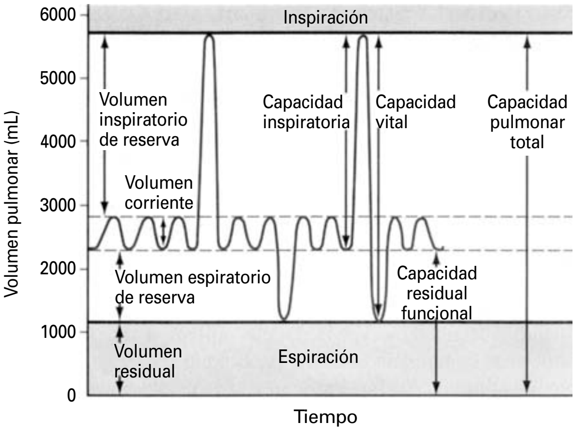


Figura 37-1. Diagrama que muestra las excursiones respiratorias durante la respiración normal y durante la inspiración y la espiración máximas.

■ VOLÚMENES Y CAPACIDADES PULMONARES (p. 530)

El volumen y la capacidad pulmonar se mide con un espirómetro. La Figura 37-1 muestra un registro de sucesivos ciclos respiratorios con diferentes profundidades de inspiración y espiración. El registro se hizo utilizando un aparato denominado *espirómetro*.

Los volúmenes pulmonares, sumados, igualan al máximo volumen al que es posible expandir los pulmones. Los cuatro *volúmenes* pulmonares aparecen a la izquierda en la Figura 37-1:

- El *volumen corriente* (VT) es el volumen de aire (unos 500 mL) inspirado o espirado en cada respiración normal.
- El *volumen inspiratorio de reserva* (IRV) es el volumen adicional máximo de aire (unos 3000 mL) que se puede inspirar por encima del volumen corriente normal.
- El *volumen espiratorio de reserva* (ERV) es el volumen adicional de aire (unos 1100 mL) que se puede espirar forzadamente después de una espiración corriente normal.
- El *volumen residual* (RV) es el volumen de aire (unos 1200 mL) que queda en los pulmones tras la espiración forzada.

Las capacidades pumonares son combinaciones de dos o más volúmenes pulmonares. En la Figura 37-1 se presentan las capacidades pulmonares, que pueden describirse como sigue:

- La *capacidad inspiratoria* (IC) es igual al volumen corriente más el volumen de reserva inspiratorio. Es la cantidad de aire (unos 3500 mL) que una persona puede respirar comenzando en el nivel de una espiración normal e hinchando al máximo los pulmones.
- La *capacidad residual funcional* (FRC) es igual al volumen de reserva espiratorio más el volumen residual. Es la cantidad de aire que queda en los pulmones tras una espiración normal (unos 2300 mL).
- La *capacidad vital* (VC) es igual al volumen de reserva inspiratorio más el volumen corriente y más el volumen de reserva espiratorio. Es la máxima cantidad de aire que puede expulsar una persona de los pulmones tras llenarlos al máximo y espirando al máximo (unos 4600 mL).
- La *capacidad pulmonar total* (TLC) es el máximo volumen al que pueden expandirse los pulmones con el mayor esfuerzo inspiratorio posible (unos 5800 mL); es igual a la suma de la capacidad vital más el volumen residual.

■ VOLUMEN MINUTO RESPIRATORIO Y VENTILACIÓN ALVEOLAR

El volumen minuto respiratorio es la cantidad total de aire nuevo que penetra en las vías respiratorias cada minuto. Equivale al volumen corriente multiplicado por la frecuencia respiratoria. El volumen corriente normal es de unos 500 mL, y la frecuencia respiratoria normal es de unas 12 respiraciones por minuto. Por tanto, el volumen minuto respiratorio es en promedio de unos 6 litros/min.

La ventilación alveolar es la tasa a la que el aire nuevo alcanza las zonas de intercambio gaseoso de los pulmones. Durante la inspiración, parte del aire no llega nunca a las áeras de intercambio gaseoso, sino que ocupa las vías respiratorias; este aire se denomina *aire del espacio muerto*. Como la ventilación alveolar es el volumen total de aire nuevo que entra en los alvéolos, es igual a la frecuencia respiratoria multiplicada por la cantidad de aire nuevo que llega a los alvéolos con cada respiración:

$$\dot{V}A = \text{Frec} \cdot (V_T - V_D)$$

donde $\dot{V}_A$ es el volumen de ventilación alveolar por minuto, Frec es la frecuencia respiratoria por minuto, V_T es el volumen corriente y V_D es el volumen del espacio muerto. Por tanto, con un volumen corriente de 500 mL, un espacio muerto normal de 150 mL y una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto, la ventilación alveolar es igual a 12 × × (500-150), es decir, 4200 mL/min.

Hay tres tipos de aire del espacio muerto:

- El *espacio muerto anatómico* es el aire en las vías respiratorias que no están implicadas en el intercambio gaseoso.
- El *espacio muerto alveolar* es el aire en las zonas pulmonares de intercambio gaseoso pero que no participa en dicho intercambio; es casi nulo en las personas normales.
- El *espacio muerto fisiológico* es la suma de los espacios muertos anatómico y alveolar (es decir, el total del espacio muerto).

■ FUNCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS (p. 534)

Tráquea, bronquios y bronquíolos

El aire se distribuye a los pulmones a través de la tráquea, los bronquios y los bronquíolos. La tráquea es la vía de primera generación, y los bronquios izquierdo y derecho lo son de segunda generación; cada división posterior constituye una generación adicional. Existen entre 20 y 25 generaciones antes de que el aire llegue a los alvéolos.

Las paredes de los bronquios y los bronquíolos son musculares. En todas las zonas de la tráquea y los bronquios no ocupadas por placas de cartílago, las paredes están constituidas fundamentalmente por músculo liso. Las paredes de los bronquíolos son casi por completo de músculo liso, excepto en los más terminales (bronquíolos respiratorios) que tienen solamente unas pocas fibras musculares lisas. Muchas enfermedades obstructivas de los pulmones se deben al estrechamiento de bronquios y bronquíolos, a menudo por una contracción excesiva del propio músculo liso.

La mayor resistencia al flujo aéreo no se produce en los pequeños bronquíolos terminales, sino en los grandes bronquios. La razón de esta gran resistencia es que hay relativamente pocos bronquios en comparación con los 65 000 bronquíolos terminales en paralelo, a través de cada uno de los cuales solo ha de pasar una ínfima cantidad de aire. En condiciones patológicas, los bronquíolos más pequeños desempeñan un papel mucho mayor en la resistencia al flujo aéreo por dos razones: 1) debido a su pequeño tamaño, se ocluyen fácilmente, y 2) debido a su mayor porcentaje de musculatura lisa, se constriñen con facilidad.

La adrenalina y la noradrenalina producen la dilatación del árbol bronquial. El control directo de los bronquíolos por las fibras nerviosas simpáticas es bastante débil, porque pocas de estas fibras penetran en las regiones centrales del pulmón. Sin embargo, el árbol bronquial está expuesto a la adrenalina y noradrenalina circulantes, liberadas por la médula adrenal. Ambas hormonas, especialmente la adrenalina por su mayor estimulación de los *receptores beta*, producen la dilatación del árbol bronquial.

El sistema nervioso parasimpático constriñe los bronquíolos. Unas pocas fibras parasimpáticas, derivadas de los nervios vagos, penetran en el parénquima pulmonar. Estos nervios segregan acetilcolina, que produce constricción bronquiolar leve o moderada. Cuando un proceso patológico como el asma ya ha causado cierto grado de constricción, la estimulación nerviosa parasimpática suele empeorar el trastorno. Cuando esto ocurre, la administración de fármacos que bloquean los efectos de la acetilcolina, como la atropina, a veces relaja las vías respiratorias lo suficiente como para aliviar la obstrucción.

Revestimiento mucoso de las vías respiratorias y acción de los cilios en la limpieza de dichas vías (p. 535)

Todas las vías respiratorias se mantienen húmedas gracias a una capa de moco. El moco se segrega en parte por las células caliciformes aisladas del epitelio de las vías y en parte por pequeñas glándulas submucosas. Además de mantener húmedas las superficies, el moco atrapa pequeñas partículas en el aire inspirado. El moco se elimina de las vías por la acción de sus propias células ciliadas.

Toda la superficie de las vías respiratorias está tapizada por un epitelio ciliado. Estas vías incluyen las fosas nasales y las vías inferiores hasta los bronquíolos terminales. Los cilios baten continuamente, y la dirección de su batido eficaz es hacia la faringe (es decir, los cilios de los pulmones baten hacia arriba, mientras que los de las fosas nasales lo hacen hacia abajo). Este batido continuo hace que la capa de moco fluya hacia la faringe. Después, el moco y las partículas que lleva atrapadas se degluten o expulsan al exterior mediante la tos.

38

Circulación pulmonar; edema pulmonar; líquido pleural

Los problemas especiales de la hemodinámica pulmonar tienen unas implicaciones importantes para el intercambio gaseoso en los pulmones. Este capítulo se centra específicamente en estas características de la circulación pulmonar.

■ ANATOMÍA FISIOLÓGICA DEL SISTEMA CIRCULATORIO PULMONAR (p. 539)

El pulmón tiene tres circulaciones: pulmonar, bronquial y linfática

- *Circulación pulmonar.* La arteria pulmonar es de paredes delgadas y elásticas, lo que proporciona al árbol arterial de los pulmones una gran distensibilidad. Esta gran distensibilidad permite que las arterias pulmonares puedan acumular unos dos tercios del gasto sistólico del ventrículo derecho. Las venas pulmonares tienen características de distensibilidad similares a las de las venas de la circulación sistémica.
- *Circulación bronquial.* El flujo sanguíneo bronquial supone aproximadamente el 1-2 % del gasto cardíaco total. La sangre oxigenada de las arterias bronquiales irriga el tejido conjuntivo, los tabiques y los bronquios grandes y pequeños. Como la sangre bronquial se vacía en las venas pulmonares en vez de en el corazón derecho, el gasto ventricular derecho es 1-2 % menor que el gasto ventricular izquierdo.
- *Circulación linfática.* Se encuentran vasos linfáticos en todos los tejidos de soporte de los pulmones. Las partículas que penetran en los alvéolos se eliminan por estos conductos y las proteínas plasmáticas que se filtran de los capilares pulmonares también se eliminan, lo que ayuda a evitar el edema.

PRESIONES EN EL SISTEMA PULMONAR (p. 539)

Las presiones sanguíneas en la circulación pulmonar son bajas en comparación con las de la circulación sistémica.

- *Presiones en la arteria pulmonar.* En el ser humano normal, la presión arterial pulmonar sistólica es, en promedio de unos 25 mm Hg, la presión arterial pulmonar diastólica, de unos 8 mm Hg, y la presión arterial pulmonar media, de 15 mm Hg.
- *Presión capilar pulmonar.* La presión capilar pulmonar media se ha calculado por métodos indirectos en unos 7 mm Hg.
- *Presiones en la aurícula izquierda y venosa pulmonar.* La presión media en la aurícula izquierda y en las venas pulmonares principales es, en promedio, de 2 mm Hg en el ser humano en decúbito.

La presión en la aurícula izquierda puede calcularse mediante la presión de enclavamiento pulmonar. La medida directa de la presión auricular izquierda es difícil, ya que requiere pasar un catéter a través del ventrículo izquierdo. La *presión de enclavamiento pulmonar* puede medirse llevando un catéter balón a través del corazón derecho y la arteria pulmonar hasta que se enclava en una de las pequeñas ramas de la arteria. Debido a que se ha detenido todo el flujo sanguíneo en los vasos que están más allá de la arteria, se establece una conexión casi directa con la sangre de las venas pulmonares a través de los capilares pulmonares. La presión de enclavamiento es generalmente sólo 2 ó 3 mm Hg mayor que la presión en la aurícula izquierda. Las mediciones de la presión de enclavamiento se utilizan con frecuencia para estudiar las alteraciones de la presión auricular izquierda en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

VOLUMEN DE SANGRE EN LOS PULMONES (p. 540)

Los pulmones constituyen un importante reservorio de sangre. El volumen sanguíneo pulmonar es de aproximadamente 450 mL, aproximadamente el 9 % del volumen sanguíneo total. En diversas situaciones fisiológicas y patológicas, la cantidad de sangre de los pulmones puede variar entre la mitad y dos veces la normal.

La sangre se desplaza entre la circulación pulmonar y la sistémica como consecuencia de cardiopatías. El fracaso de la mitad izquierda del corazón, una estenosis mitral o una insuficiencia mitral hacen que la sangre se remanse en la circulación pulmonar, elevando considerablemente las presiones vasculares pulmonares. Debido a que el volumen de la circulación sistémica es aproximadamente nueve veces el de la circu-

lación pulmonar, un desplazamiento de sangre de uno a otro tiene una gran repercusión sobre el sistema pulmonar, pero solo ligeros efectos sistémicos.

■ FLUJO SANGUÍNEO PULMONAR Y SU DISTRIBUCIÓN (p. 541)

El flujo sanguíneo pulmonar es prácticamente igual al gasto cardíaco. En la mayoría de las situaciones, los vasos pulmonares actúan como tubos pasivos y elásticos, que se distienden cuando aumenta la presión y se estrechan cuando disminuye. La sangre se distribuye en los segmentos pulmonares en los que los alvéolos están mejor oxigenados. Esto se consigue mediante el mecanismo que se describe a continuación.

La distribución del flujo sanguíneo pulmonar está controlada por el oxígeno de los alvéolos. Cuando la concentración de oxígeno alveolar disminuye por debajo de lo normal, los vasos sanguíneos adyacentes se contraen. El efecto es opuesto al que se observa normalmente en los vasos sistémicos. Este efecto vasoconstrictor de los niveles de oxígeno bajos distribuye la sangre sacándola de los alvéolos mal ventilados.

El sistema nervioso autónomo no tiene una función importante en el control normal de la resistencia vascular pulmonar. Sin embargo, la estimulación simpática tiene un gran efecto al constreñir los grandes vasos pulmonares, especialmente las venas. Esta constricción de los grandes vasos proporciona un medio por el cual la estimulación simpática puede desplazar el excedente de sangre de los pulmones a otros segmentos de la circulación donde es necesario combatir una disminución de la presión sanguínea.

■ EFECTO DE LOS GRADIENTES DE PRESIÓN HIDROSTÁTICA EN LOS PULMONES SOBRE EL FLUJO SANGUÍNEO REGIONAL PULMONAR (p. 541)

En el adulto normal en posición erecta, la distancia entre el punto más alto de los pulmones y el más bajo es de unos 30 cm, lo que supone una diferencia de presión sanguínea de 23 mm Hg. Este gradiente de presión tiene una gran efecto sobre el flujo sanguíneo a través de las diferentes áreas pulmonares.

Los gradientes de presión hidrostática en el pulmón crean tres zonas de flujo sanguíneo pulmonar. Bajo distintas condiciones, normales y patológicas, del pulmón, es posible encontrar cualquiera de estas tres posibles zonas de flujo sanguíneo pulmonar:

- *Zona 1 (parte superior del pulmón)*: ausencia de flujo sanguíneo debido a que la presión capilar local nunca es mayor que la presión alveolar. En esta zona, presión alveolar > presión arterial > presión venosa; por ello, los capilares están comprimidos. La zona 1 solo se produce en condiciones anormales; puede ocurrir cuando la presión arterial pulmonar desciende (por ejemplo, en una hemorragia) o cuando la presión alveolar aumenta (por ejemplo, en una ventilación con presión positiva).
- *Zona 2 (parte central del pulmón)*: flujo sanguíneo intermitente durante la sístole, cuando la presión arterial es mayor que la presión alveolar, pero no durante la diástole, cuando la presión arterial es menor que la alveolar. Por tanto, el flujo sanguíneo de zona 2 está determinado por la diferencia entre las presiones arterial y alveolar.
- *Zona 3 (parte inferior del pulmón)*: flujo sanguíneo alto y continuo debido a que la presión capilar permanece por encima de la presión alveolar durante todo el ciclo cardíaco.

La resistencia vascular pulmonar disminuye durante el ejercicio intenso. Durante el ejercicio, el flujo sanguíneo a través de los pulmones aumenta de cuatro a siete veces. Este flujo sanguíneo adicional se acomoda en los pulmones de dos maneras: 1) aumentando el número de capilares abiertos, en ocasiones hasta tres veces más, y 2) distendiendo todos los capilares y aumentando la tasa de flujo a través de cada capilar a más del doble. En una persona normal, estas dos alteraciones unidas disminuyen la resistencia vascular pulmonar tanto, que la presión arterial pulmonar aumenta muy poco incluso durante el máximo esfuerzo.

■ DINÁMICA DEL LÍQUIDO CAPILAR PULMONAR (p. 544)

Las paredes alveolares están revestidas de tal cantidad de capilares que en la mayoría de las zonas estos casi se tocan unos con otros; por tanto, la sangre fluye en las paredes alveolares como una «lámina», no como conductos individuales.

Intercambio capilar de líquido en los pulmones y dinámica del líquido intersticial pulmonar (p. 544)

La dinámica del intercambio de líquidos a través de los capilares pulmonares es cualitativamente igual a la de los tejidos periféricos. Sin embargo, existen importantes diferencias cuantitativas.

- *La presión capilar pulmonar* es baja (unos 7 mm Hg) en comparación con una mayor presión capilar en los tejidos periféricos (unos 17 mm Hg).

- *La presión en el líquido intersticial del pulmón* es ligeramente más negativa que en el tejido subcutáneo periférico; los valores varían entre −5 y −8 mm Hg.
- *La permeabilidad capilar* es alta, lo que permite que cantidades adicionales de proteínas salgan de los capilares; de esta forma, la presión coloidosmótica del líquido intersticial pulmonar es alta, alrededor de 14 mm Hg, comparada con algo menos de 7 mm Hg de promedio en muchos tejidos periféricos.
- *Las paredes alveolares son delgadas.* El epitelio que tapiza las paredes alveolares es tan débil que se rompe cuando la presión intersticial crece por encima de la atmosférica (es decir, más de 0 mm Hg), lo que permite que el líquido de los espacios intersticiales inunde los alvéolos.

La presión de filtración media en los capilares pulmonares es +1 mm Hg. Este valor se obtiene de la forma siguiente:

- *Fuerza total de salida (29 mm Hg)*: Las fuerzas que tienden a provocar la salida de líquido de los capilares son la presión capilar (7 mm Hg), la presión coloidosmótica del líquido intersticial (14 mm Hg) y la presión del líquido intersticial (−8 mm Hg).
- *Fuerza total de entrada (28 mm Hg)*: La única fuerza que tiende a absorber líquido hacia el interior de los capilares es la presión coloidosmótica del plasma (28 mm Hg).
- *Presión neta de filtración (+1 mm Hg)*: Como la fuerza total de salida (29 mm Hg) es ligeramente mayor que la de entrada (28 mm Hg), la presión neta de filtración neta es ligeramente positiva (29 − 28 = +1 mm Hg). Esta presión neta de filtración produce una pérdida continua de líquido de los capilares.

Edema pulmonar (p. 545)

El edema pulmonar se produce de la misma forma que en el resto del cuerpo. Las causas más comunes de edema pulmonar son las siguientes:

- *Insuficiencia cardíaca izquierda* o valvulopatía mitral, con el consiguiente gran incremento de la presión capilar pulmonar y la inundación de los espacios intersticiales y los alvéolos.
- *Lesión de la membrana capilar pulmonar*, producida por infecciones o por la inhalación de sutancias nocivas, lo que produce la rápida salida de líquido y proteínas plasmáticas fuera de los capilares.

Cuando el volumen de líquido intersticial pulmonar aumenta en más de un 50 %, el líquido entra en los alvéolos. Por tanto, el líquido del edema entra en los alvéolos excepto en los casos de edema más leve.

Hay factores de seguridad que impiden el edema pulmonar. Todos los factores siguientes deben superarse para que se produzca un edema pulmonar: 1) negatividad normal de la presión del líquido intersticial; 2) bombeo linfático que saca líquido de los espacios intersticiales, y 3) menor presión coloidosmótica del líquido intersticial producida por la mayor pérdida de líquido de los capilares pulmonares.

La presión capilar en los pulmones debe aumentar hasta igualar la presión coloidosmótica del plasma para que se produzca un edema pulmonar significativo. En el ser humano, que normalmente tiene una presión coloidosmótica de 28 mm Hg, la presión capilar pulmonar debe subir de su valor normal de 7 mm Hg hasta más de 28 mm Hg para producir edema pulmonar, lo que supone un factor de seguridad frente al edema pulmonar de 21 mm Hg.

El sistema linfático proporciona un factor de seguridad crónico contra el edema pulmonar. Los vasos linfáticos pueden dilatarse y proliferar durante un período de varias semanas, aumentando su capacidad de extraer líquido de los espacios intersticiales hasta quizá 10 veces. Así, en un paciente con estenosis mitral crónica se han medido presiones capilares pulmonares de 40 a 45 mm Hg sin la aparición de edema pulmonar significativo.

El edema pulmonar mortal puede aparecer en horas. Cuando la presión capilar pulmonar se eleva incluso ligeramente por encima del factor de seguridad, puede aparecer un edema pulmonar mortal en unas horas e incluso en minutos. En la insuficiencia cardíaca izquierda aguda, en la que la presión capilar pulmonar alcanza ocasionalmente los 50 mm Hg, la muerte es frecuente en menos de 30 minutos desde el comienzo del edema pulmonar agudo.

■ LÍQUIDOS EN LA CAVIDAD PLEURAL (p. 546)

Los pulmones se deslizan adelante y atrás en el interior de la cavidad pleural cuando se expanden y contraen durante la respiración normal. Pequeñas cantidades de líquido intersticial trasudan continuamente desde las membranas pleurales al espacio pleural. Estos líquidos contienen proteínas que les confieren características mucoides, permitiendo así un fácil deslizamiento de los pulmones. La cantidad total de líquido en las cavidades pleurales es solo de unos pocos mililitros. El espacio pleural —el espacio comprendido entre la pleura parietal y la visceral— se denomina espacio virtual, debido a que normalmente es tan estrecho que no constituye un espacio físico evidente.

El derrame pleural —la acumulación de grandes cantidades de líquido libre en el espacio pleural— es análogo al edema de los tejidos. Las posibles causas del derrame son las siguientes:

- *El bloqueo del drenaje linfático* de la cavidad pleural permite que se acumule el exceso de líquido.
- *Insuficiencia cardíaca,* que produce presiones capilares pulmonares y periféricas extremadamente altas, que conducen a un trasudado excesivo de líquido al interior de la cavidad pleural.
- *Disminución considerable de la presión coloidosmótica del plasma,* que permite también el trasudado excesivo de líquido desde los capilares.
- *Aumento de la permeabilidad capilar* producida por infección o cualquier otra causa de inflamación de las superficies pleurales, lo que permite que la cavidad pleural se llene rápidamente de proteínas plasmáticas y de líquido.

39

Principios físicos del intercambio gaseoso; difusión del oxígeno y del dióxido de carbono a través de la membrana respiratoria

La difusión del oxígeno desde los alvéolos a la sangre pulmonar y la difusión del dióxido de carbono en dirección opuesta se producen mediante movimientos moleculares al azar. La tasa de difusión de los gases respiratorios es un problema mucho más complicado, que requiere un conocimiento más profundo de la física de la difusión y el intercambio gaseoso.

■ FÍSICA DE LA DIFUSIÓN DE GAS Y PRESIONES PARCIALES DE LOS GASES (p. 549)

Los gases respiratorios difunden desde las áreas de presión parcial elevada hacia las áreas de presión parcial baja. La tasa de difusión de los gases respiratorios (oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono) es directamente proporcional a la presión causada por cada gas por separado, denominada *presión parcial* del gas. Las presiones parciales se utilizan para expresar las concentraciones de los gases porque son estas presiones las que hacen moverse a los gases por difusión de una parte del cuerpo a otra. Las presiones parciales de oxígeno, dióxido de carbono y nitrógeno se designan como P_{O_2}, P_{CO_2} y P_{N_2}, respectivamente.

La presión de un gas se calcula multiplicando su concentración fraccionaria por la presión total. El aire tiene una composición aproximada de un 79 % de nitrógeno y un 21 % de oxígeno. La presión total de esta mezcla al nivel del mar (presión atmosférica) es en promedio de 760 mm Hg; por tanto, el 79 % de los 760 mm Hg está producido por el nitrógeno (unos 600 mm Hg) y el 21 % está causado por el oxígeno (unos 160 mm Hg). La presión parcial del nitrógeno en la mezcla es 600 mm Hg, y la presión parcial del oxígeno es de

160 mm Hg; la presión total es 760 mm Hg, la suma de las presiones parciales individuales.

La presión de un gas en una disolución está determinada no solo por su concentración sino también por su coeficiente de solubilidad. Algunos tipos de moléculas, especialmente el dióxido de carbono experimentan atracción física o química por las moléculas de agua, lo que permite que puedan disolverse muchas más sin producir un exceso de presión en la solución. La relación entre la concentración y la solubilidad de los gases queda expresada en la ley de Henry:

$$\text{Presión} = \frac{\text{Concentración de gas disuelto}}{\text{Coeficiente de solubilidad}}$$

La presión de vapor del agua a la temperatura corporal es de 47 mm Hg. Cuando el aire entra en las vías respiratorias, se evapora agua de su superficie y lo humidifica. La presión que ejercen las moléculas de agua para escapar de la superficie es la presión de vapor del agua, que es 47 mm Hg a la temperatura corporal normal. Una vez que la mezcla de gases se ha humidificado por completo, la presión parcial o del vapor de agua en la mezcla de gases es también de 47 mm Hg. Esta presión parcial se designa como P_{H_2O}.

■ COMPOSICIÓN DEL AIRE ALVEOLAR: SU RELACIÓN CON EL AIRE ATMOSFÉRICO (p. 551)

Las concentraciones de los gases en el aire alveolar no son las mismas que en el aire atmosférico. Estas diferencias se muestran en la Cuadro 39-1 **y se explican como sigue:**

1. El aire alveolar solo se sustituye parcialmente por aire atmosférico en cada respiración.
2. Se está absorbiendo continuamente oxígeno del aire alveolar.
3. El dióxido de carbono está difundiendo constantemente desde la sangre pulmonar a los alvéolos.
4. El aire atmosférico seco se humidifica antes de que alcance los alvéolos.

El vapor de agua diluye los otros gases en el aire inspirado. El Cuadro 39-1 (columna 1) muestra que el aire atmosférico está compuesto casi en su totalidad por nitrógeno y oxígeno; casi no contiene dióxido de carbono ni vapor de agua. Sin embargo, al pasar por las vías respiratorias queda totalmente humidificado. El vapor de agua a la temperatura corporal normal (con una presión parcial de 47 mm Hg) diluye los restantes gases del aire inspirado. La presión parcial de oxígeno desciende de 159 mm Hg en el aire atmosférico a 149 mm Hg en el aire humidificado, y la presión parcial de nitrógeno disminuye de 597 a 563.4 mm Hg (véase el Cuadro 39-1, columna 4).

CUADRO 39-1
Presiones parciales de los gases respiratorios al entrar y salir de los pulmones (al nivel del mar)

	Presión parcial (mm Hg)							
	Aire atmosférico*		**Aire humidificado**		**Aire alveolar**		**Aire espirado**	
N_2	597.0	(78.62 %)	563.4	(74.09 %)	569.0	(74.9 %)	566.0	(74.5 %)
O_2	159.0	(20.84 %)	149.3	(19.67 %)	104.0	(13.6 %)	120.0	(15.7 %)
CO_2	0.3	(0.04 %)	0.3	(0.04 %)	40.0	(5.3 %)	27.0	(3.6 %)
H_2O	3.7	(0.50 %)	47.0	(6.20 %)	47.0	(6.2 %)	47.0	(6.2 %)
Total	760.0	(100.00 %)	760.0	(100.00 %)	760.0	(100.0 %)	760.0	(100.0 %)

* En un día promedio, fresco y despejado.

El aire alveolar se renueva muy lentamente por el aire atmosférico. La cantidad de aire alveolar sustituido por aire atmosférico nuevo con cada respiración es solamente la séptima parte del total, de forma que se necesitan muchas respiraciones para renovar completamente el aire alveolar. Esta lenta sustitución del aire alveolar impide cambios bruscos de las concentraciones de los gases en la sangre.

La concentración de oxígeno alveolar está controlada por la tasa de absorción de oxígeno a la sangre y por la tasa de entrada de nuevo oxígeno en los pulmones. Cuanto más rápidamente se absorbe el oxígeno, menor se hace su concentración en los alvéolos. Por el contrario, cuanto más rápidamente se respira oxígeno nuevo a los alvéolos desde la atmósfera, mayor es su concentración.

El aire espirado es una combinación de aire del espacio muerto y aire alveolar. Cuando se espira aire de los pulmones, la primera porción de este aire (aire del espacio muerto) es aire humidificado típico (véase el Cuadro 39-1, columna 4). Después, progresivamente, una proporción creciente de aire alveolar se mezcla con el aire del espacio muerto hasta que este se elimina por completo y, al final de la espiración, solo se expulsa aire alveolar. El aire espirado normal tiene las concentraciones de gases y las presiones parciales que se expresan en el Cuadro 39-1, columna 8.

■ DIFUSIÓN DE LOS GASES A TRAVÉS DE LA MEMBRANA RESPIRATORIA (p. 554)

Una unidad respiratoria está compuesta por un bronquíolo respiratorio, los conductos alveolares, los atrios y los alvéolos. Hay unos 300 millones de unidades en los dos pulmones. Las paredes alveolares son extremadamente delgadas y en su interior existe una red casi sólida de capilares interconectados; el flujo de sangre en las paredes alveolares se ha descrito como una lámina de sangre que fluye. El intercambio gaseoso se produce a través de las membranas de todas las porciones terminales de los pulmones, no sólo en los propios alvéolos. Estas membranas se denominan colectivamente *membrana respiratoria* o *membrana pulmonar*.

La membrana respiratoria está compuesta de varias capas diferentes. El intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre la sangre y el aire alveolar precisa de la difusión a través de las siguientes capas de la membrana respiratoria:

- Una capa de líquido que reviste el alvéolo y que contiene agente tensoactivo (surfactante).
- El epitelio alveolar, formado por células epiteliales delgadas.
- Una membrana basal epitelial.
- Un espacio intersticial fino entre el epitelio alveolar y la membrana capilar.

- Una membrana basal capilar que en muchos pumtos se fusiona con la membrana basal epitelial.
- La membrana endotelial capilar

La membrana respiratoria tiene características óptimas para el intercambio gaseoso:

- *Espesor de la membrana.* A pesar del gran número de capas, el grosor total de la membrana respiratoria es de unos 0.6 μm.
- *Área superficial de la membrana.* El área superficial total de la membrana respiratoria es de unos 70 m^2 en un adulto normal.
- *Volumen de sangre capilar.* El volumen de sangre capilar es de 60 a 140 mL.
- *Diámetro de los capilares.* El diámetro medio de los capilares pulmonares es de unos 5 μm; la membrana de los eritrocitos está generalmente en contacto con la pared capilar.

Hay múltiples factores que determinan la rapidez con la que un gas atraviesa la membrana respiratoria. Estos factores determinantes son los siguientes:

- *Espesor de la membrana respiratoria.* La tasa de difusión a través de la membrana respiratoria es inversamente proporcional al grosor de la membrana. La presencia de líquido de edema en el espacio intersticial y los alvéolos reduce la difusión porque los gases respiratorios deben atravesar no solo la membrana sino también el líquido. La fibrosis pulmonar también puede aumentar el espesor de algunas porciones de la membrana respiratoria.
- *Área superficial de la membrana respiratoria.* En el enfisema, muchos de los alvéolos se fusionan, con disolución de las paredes alveolares; esto hace que el área superficial total disminuya hasta cinco veces.
- *Coeficiente de difusión.* El coeficiente de difusión para la transferencia de cada gas a través de la membrana respiratoria depende de su solubilidad en la membrana e inversamente de la raíz cuadrada de su peso molecular.
- *Diferencia de presión en ambos lados de la membrana respiratoria.* La diferencia entre la presión parcial de un gas en los alvéolos y en la sangre es directamente proporcional a la tasa de transferencia del gas a través de la membrana.

Capacidad de difusión de la membrana respiratoria (p. 557)

La capacidad de difusión de los pulmones para el dióxido de carbono es veinte veces mayor que para el oxígeno. La capacidad de la membrana respiratoria para intercambiar un gas entre los alvéolos y la sangre pulmonar puede expresarse en términos cuantitativos mediante su capacidad de difusión,

que se define como el volumen de un gas que difunde a través de la membrana por minuto con una diferencia de presión de 1 mm Hg. Todos los factores tratados anteriormente que afectan a la difusión a través de la membrana respiratoria pueden afectar a la capacidad de difusión. La capacidad de difusión de los pulmones para el oxígeno en una persona en reposo es de 21 mL/mm Hg/min. La capacidad de difusión para el dióxido de carbono es unas veinte veces mayor, alrededor de 440 mL/mm Hg/min.

La capacidad de difusión para el oxígeno aumenta con el ejercicio. Durante el ejercicio, la oxigenación de la sangre aumenta no solo por una mayor ventilación alveolar sino también por una mayor capacidad de la membrana respiratoria para transmitir el oxígeno a la sangre. Durante el ejercicio vigoroso, la capacidad de difusión para el oxígeno puede aumentar hasta los 65 mL/mm Hg/min, lo que supone el triple de la capacidad de difusión en reposo. Este aumento está producido por:

- *Aumento del área superficial.* La apertura de capilares previamente inactivos y la dilatación adicional de los que estaban ya abiertos incrementa el área superficial disponible para la difusión del oxígeno.
- *Mejor relación ventilación-perfusión* ($\dot{V}_A/\dot{Q}$). El ejercicio mejora el ajuste entre la ventilación de los alvéolos y la perfusión sanguínea de los capilares alveolares.

■ EFECTO DE LA RELACIÓN VENTILACIÓN-PERFUSIÓN SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE GAS ALVEOLAR (p. 558)

Incluso en condiciones normales, y especialmente en muchas afecciones pulmonares, algunas áreas de los pulmones están bien ventiladas pero casi no reciben aporte sanguíneo, mientras que otras áreas tienen un excelente flujo de sangre pero muy poca o ninguna ventilación. En cualquiera de estas condiciones, el intercambio gaseoso a través de la membrana respiratoria está seriamente alterado. Se ha desarrollado un concepto muy cuantitativo para ayudar a comprender el intercambio respiratorio cuando existe un desequilibrio entre la ventilación y el flujo sanguíneo alveolares; este concepto se denomina relación ventilación-perfusión ($\dot{V}_A/\dot{Q}$).

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ es el cociente entre la ventilación alveolar y el flujo sanguíneo pulmonar. Cuando $\dot{V}_A$ (ventilación alveolar) es normal para un alvéolo dado y $\dot{Q}$ (flujo sanguíneo) es también normal para el mismo alvéolo, se dice que el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es también normal.

- *Cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es igual a cero,* no hay ventilación alveolar, de forma que el aire en el alvéolo se equilibra con el oxígeno y el dióxido de carbono de la sangre. Dado que la sangre que

perfunde los capilares es sangre venosa, son los gases de esta sangre los que entran en equilibrio con los gases alveolares; la PO_2 alveolar es de 40 mm Hg y la PCO_2, de 45 mm Hg.

- *Cuando* $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *es igual a infinito*, no existe flujo sanguíneo capilar para llevarse el oxígeno o aportar dióxido de carbono a los alvéolos. El aire alveolar se vuelve igual al aire inspirado humidificado, que tiene una PO_2 de 149 mm Hg y una PCO_2 de 0 mm Hg.
- *Cuando* $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *es normal,* tanto la ventilación alveolar como el flujo sanguíneo capilar en los alvéolos son normales; el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono es casi óptimo. La PO_2 alveolar se sitúa normalmente a un nivel de 104 mm Hg, y la PCO_2 alveolar es normalmente de 40 mm Hg.

Concepto de «cortocircuito fisiológico» (cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es inferior a lo normal) (p. 559)

Cuanto mayor es el cortocircuito fisiológico, mayor es la cantidad de sangre que no se oxigena a su paso por los pulmones. Siempre que $\dot{V}_A/\dot{Q}$ sea inferior a lo normal, una fracción de sangre venosa pasa a través de los capilares pulmonares sin ser oxigenada. Esta fracción se denomina *sangre de cortocircuito*. Además, parte de la sangre, normalmente alrededor del 2 % del gasto cardíaco, fluye a través de los vasos bronquiales en vez de a través de los capilares alveolares; esta también es sangre desoxigenada de cortocircuito. La cantidad total de sangre de cortocircuito por minuto se denomina *cortocircuito fisiológico*.

Concepto de «espacio muerto fisiológico» (cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es mayor de lo normal) (p. 559)

Cuando el espacio muerto fisiológico es grande, una porción considerable del trabajo de ventilación se desperdicia debido a que una parte importante del aire ventilado jamás llega a la sangre. Cuando la ventilación de algunos de los alvéolos es grande, pero el flujo sanguíneo alveolar es bajo, existe mucho más oxígeno disponible en los alvéolos del que puede extraer la sangre que fluye; se dice que la ventilación de estos alvéolos se desperdicia. La ventilación de las zonas del espacio muerto anatómico de las vías respiratorias también se desperdicia. La suma de estos dos tipos de ventilación desperdiciada se denomina *espacio muerto fisiológico.*

Anomalías de la relación ventilación-perfusión (p. 560)

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ es alta en la parte superior del pulmón y baja en la inferior. Tanto el flujo sanguíneo como la ventilación aumen-

CUADRO 39-2
Características $\dot{V}_A/\dot{Q}$ en las zonas superior e inferior del pulmón

Área del pulmón	Ventilación	Perfusión (flujo sanguíneo)	$\dot{V}_A/\dot{Q}$	PO_2 alveolar local	PCO_2 alveolar local
Superior	Alta	Menor	Máxima	Máxima	Mínima
Inferior	Baja	Mayor	Mínima	Mínima	Máxima

tan desde la parte superior a la inferior del pulmón, pero el flujo sanguíneo se incrementa más progresivamente. $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es, por tanto, mayor en la zona superior del pulmón que en la inferior. En ambos extremos, las desigualdades en la ventilación y en la perfusión disminuyen la eficacia del pulmón para el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono. Sin embargo, durante el ejercicio, el flujo sanguíneo en la parte superior del pulmón aumenta considerablemente, de forma que se produce mucho menos espacio fisiológico muerto, y la eficacia del intercambio gaseoso se aproxima a la óptima. Las diferencias en la ventilación y la perfusión de las zonas superior e inferior del pulmón en posición erecta y su efecto sobre las PO_2 PCO_2 locales se resumen en el Cuadro 39-2.

La $\dot{V}_A/\dot{Q}$ puede aumentar o disminuir en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La mayoría de los fumadores habituales presentan obstrucción bronquial, que puede originar un grave atrapamiento del aire alveolar, con el consiguiente enfisema. A su vez, el enfisema hace que se destruyan muchas de las paredes alveolares. Así, existen dos anomalías en los fumadores que originan $\dot{V}_A/\dot{Q}$ anormales.

- *$\dot{V}_A/\dot{Q}$ baja.* Dado que muchos de los bronquíolos menores están obstruidos, los alvéolos más allá de la obstrucción no se ventilan.
- *$\dot{V}_A/\dot{Q}$ alta.* En las áreas en las que las paredes alveolares se han destruido, pero en las que todavía existe ventilación alveolar, la ventilación se desperdicia debido al flujo sanguíneo inadecuado.

40

Transporte de oxígeno y de dióxido de carbono en la sangre y los líquidos corporales

El oxígeno se transporta, fundamentalmente combinado con la hemoglobina, a los capilares tisulares, donde se libera para ser utilizado por las células. En las células de los tejidos, el oxígeno reacciona con diversos nutrientes para formar grandes cantidades de dióxido de carbono. Este, a su vez, entra en los capilares tisulares y es transportado de nuevo a los pulmones. Este capítulo presenta los principios físicos y químicos del transporte de oxígeno y de dióxido de carbono en la sangre y en los líquidos corporales.

■ PRESIONES DE OXÍGENO Y DE DIÓXIDO DE CARBONO EN LOS PULMONES, LA SANGRE Y LOS TEJIDOS (p. 561)

La Po_2 de la sangre pulmonar se eleva hasta igualar la del aire alveolar en el primer tercio del trayecto capilar. La Po_2 en el alvéolo es en promedio de 104 mm Hg, mientras que la Po_2 de la sangre venosa que penetra en el alvéolo es solamente de unos 40 mm Hg. La diferencia de presión inicial que hace que el oxígeno difunda al capilar pulmonar es de 104-40 mm Hg, es decir, 64 mm Hg. La Po_2 se eleva hasta un nivel igual al del aire alveolar cuando la sangre ya ha recorrido un tercio del trayecto capilar, alcanzando casi los 104 mm Hg.

La sangre de los capilares pulmonares queda casi completamente saturada con oxígeno, incluso durante el ejercicio intenso. Durante el ejercicio intenso, el requerimiento de oxígeno puede aumentar hasta veinte veces, y el aumento del gasto cardíaco hace que la sangre permanezca menos de la mitad del tiempo normal en los capilares pulmonares. Sin embargo, la sangre sigue estando casi saturada de oxígeno cuando abandona los capilares pulmonares debido a las siguientes razones.

- *Aumento de la capacidad de difusión.* Como ya se indicó en el Capítulo 39, la capacidad de difusión del oxígeno aumenta hasta tres veces durante el ejercicio; esto es consecuencia del

aumento del área superficial de los capilares y también de una relación ventilación-perfusión más próxima a la ideal en la parte superior de los pulmones.
- *Factor de seguridad del tiempo de tránsito.* De nuevo, la sangre resulta casi totalmente saturada con oxígeno cuando ha recorrido un tercio del capilar pulmonar.

El cortocircuito venoso bronquial hace disminuir la Po_2 arterial desde un valor capilar de 104 mm Hg hasta un valor arterial de unos 95 mm Hg. Aproximadamente el 2 % de la sangre que penetra en la aurícula izquierda ha pasado directamente desde la aorta a través de la circulación bronquial. Este flujo de sangre representa flujo de «cortocircuito», ya que ha pasado de largo por las zonas de intercambio gaseoso, y su valor de Po_2 es típico de la sangre venosa, unos 40 mm Hg. Esta sangre se mezcla con sangre oxigenada procedente de los pulmones, y la mezcla resultante se denomina *mezcla de sangre venosa.*

La Po_2 tisular está determinada por la tasa de transporte de oxígeno a los tejidos y por la tasa de utilización del oxígeno por los tejidos. La Po_2 en las porciones iniciales de los capilares es 95 mm Hg, y la Po_2 en el líquido intersticial que rodea a las células tisulares es, en promedio, de 40 mm Hg. Esta diferencia de presión hace que el oxígeno difunda rápidamente desde la sangre a los tejidos, y que la sangre que abandona los capilares tisulares tenga también una Po_2 de 40 mm Hg. Hay dos factores principales que pueden afectar la Po_2 en los tejidos:

- *Tasa de flujo sanguíneo.* Si aumenta el flujo sanguíneo a través de un determinado tejido, se transportan mayores cantidades de oxígeno al tejido en un período determinado, y la Po_2 aumenta consiguientemente.
- *Tasa metabólica tisular.* Si las células utilizan más oxígeno del normal para su metabolismo, la Po_2 del líquido intersticial tiende a disminuir.

El dióxido de carbono difunde en una dirección exactamente opuesta a la del oxígeno. Sin embargo, hay una diferencia fundamental entre la difusión del dióxido de carbono y la del oxígeno: el dióxido de carbono difunde unas veinte veces más rápido que el oxígeno con la misma diferencia de presión.

■ TRANSPORTE DE OXÍGENO EN LA SANGRE (p. 564)

Alrededor del 97 % del oxígeno que se transporta hasta los tejidos lo hace en combinación química con la hemoglobina. El 3 % restante circula disuelto en el agua del plasma y de las células. La hemoglobina se combina con grandes cantidades de oxígeno cuando la Po_2 es alta, y luego libera el oxígeno cuando la Po_2 es baja. Cuando la sangre pasa a través de los pulmones, donde la Po_2 alcanza los 95 mm Hg, la hemoglobina capta gran-

des cantidades de oxígeno. Conforme pasa a través de los capilares tisulares, en los que la PO_2 cae hasta unos 40 mm Hg, la hemoglobina libera el oxígeno. Este oxígeno libre difunde entonces a las células de los tejidos.

La curva de disociación de la oxihemoglobina muestra el porcentaje de saturación de la hemoglobina en función de la PO_2. La curva de disociación de la oxihemoglobina que aparece en la Figura 40-1 muestra un incremento progresivo del porcentaje de hemoglobina que está unida con el oxígeno conforme aumenta la PO_2 en la sangre, lo que se denomina *porcentaje de saturación de la hemoglobina.* En la curva se pueden apreciar las características siguientes:

- *Cuando la PO_2 es de 95 mm Hg (sangre arterial),* la hemoglobina está saturada con oxígeno aproximadamente en un 97 %, y el contenido en oxígeno es de unos 19.4 mL por cada 100 mL de sangre; un promedio de unas cuatro moléculas de oxígeno están unidas a cada molécula de hemoglobina.
- *Cuando la PO_2 es de 40 mm Hg (sangre venosa),* la hemoglobina está saturada con oxígeno en un 75 % y el contenido en oxígeno es de unos 14.4 mL por cada 100 mL de sangre; un promedio de tres moléculas de oxígeno están unidas a cada molécula de hemoglobina.
- *Cuando la PO_2 es de 25 mm Hg (sangre venosa durante un ejercicio moderado),* la hemoglobina está saturada con oxígeno en un 50 % y el contenido en oxígeno es de unos 10 mL por cada 100 mL de sangre; un promedio de dos moléculas de oxígeno están unidas a cada molécula de hemoglobina.

La forma sigmoide de la curva de disociación de la oxihemoglobina es el resultado de una asociación cada vez más fuerte del oxígeno a la hemoglobina conforme más moléculas de oxígeno se van uniendo. Cada molécula de hemoglobina puede incorporar cuatro moléculas de oxígeno. Tras la unión de una molécula de oxígeno, la afinidad de la hemoglobina por una segunda molécula aumenta, y así sucesivamente. Obsérvese que la afinidad por el oxígeno es alta en los pulmones, donde la PO_2 es de unos 95 mm Hg (porción horizontal de la curva), y baja en los tejidos periféricos, donde el valor de la PO_2 es de unos 40 mm Hg (parte «empinada» de la curva) (véase la Fig. 40-1).

La cantidad máxima de oxígeno transportado por la hemoglobina es de unos 20 mL de oxígeno por 100 mL de sangre. En una persona normal, cada 100 mL de sangre contiene unos 15 g de hemoglobina, y cada gramo de hemoglobina se puede unir a 1.34 mL de oxígeno cuando está saturada al 100 % ($15 \times 1.34 = 20$ mL de oxígeno por cada 100 mL de sangre). Sin embargo, la cantidad total de oxígeno unido a la hemoglobina en la sangre arterial normal es aproximadamente del 97 %, lo que significa que unos 19.4 mL de oxígeno son transportados por cada 100 mL de sangre. La hemoglobina en la sangre venosa que abandona los tejidos periféricos está satu-

rada de oxígeno en un 75 %, de forma que la cantidad de oxígeno que transporta la hemoglobina en la sangre venosa es de unos 14.4 mL de oxígeno por cada 100 mL de sangre. Por tanto, normalmente cada 100 mL de sangre transportan a los tejidos unos 5 mL de oxígeno.

La hemoglobina mantiene una PO_2 constante en los tejidos. Aunque la hemoglobina es necesaria para el transporte de oxígeno a los tejidos, también desempeña otra importante función, esencial para la vida, como *amortiguador de oxígeno tisular.*

- *En condiciones basales,* los tejidos necesitan unos cinco mililitros de oxígeno de cada 100 mL de sangre. Para que se liberen estos 5 mL, la PO_2 debe descender hasta unos 40 mm Hg. El nivel de PO_2 en los tejidos normalmente no alcanza los 40 mm Hg porque de lo contrario el oxígeno que necesitan no sería liberado por la hemoglobina; por tanto, la hemoglobina mantiene la PO_2 de los tejidos por debajo del límite de 40 mm Hg.
- *Durante el ejercicio intenso,* la utilización de oxígeno aumenta hasta 20 veces más de lo normal. Esto se puede lograr con un escaso descenso suplementario de la PO_2 tisular —hasta un nivel de 15 a 25 mm Hg— debido a la pronunciada pendiente de la curva de disociación y al aumento del flujo sanguíneo tisular causado por el descenso de la PO_2 (es decir, un pequeño descenso de la PO_2 provoca la liberación de grandes cantidades de oxígeno).

La curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza hacia la derecha en los tejidos metabólicamente activos, en los que aumentan la temperatura, la PO_2 y la concentración de iones hidrógeno. La curva de disociación de la oxihemoglobina que se muestra en la Figura 40-1 se refieren a

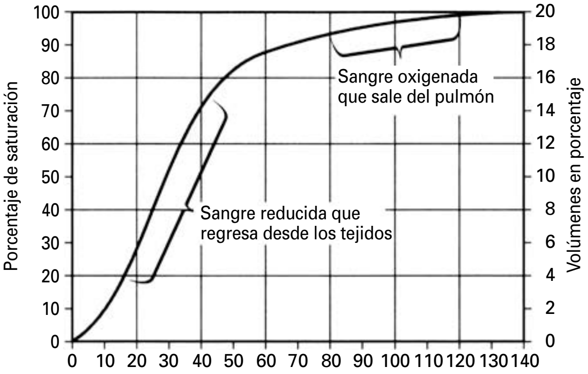


Figura 40-1. Presión del gas oxígeno (mm Hg) curva de disociación de la oxihemoglobina.

sangre normal promedio. La curva se desplaza hacia la derecha cuando la afinidad por el oxígeno es baja, lo que facilita la liberación de este. Nótese que para un valor dado de PO_2 el porcentaje de saturación con oxígeno es bajo cuando la curva se ha desplazado hacia la derecha. La curva de disociación de la oxihemoglobina también se desvía a la derecha como adaptación a la hipoxia asociada con la vida a grandes alturas. La hipoxemia crónica incrementa la síntesis del 2,3-difosfoglicerato (DPG), un factor que se une a la hemoglobina y reduce la afinidad por el oxígeno.

El monóxido de carbono interfiere con el transporte de oxígeno, porque tiene una afinidad por la hemoglobina unas 250 veces mayor que el oxígeno. El monóxido de carbono se combina con la hemoglobina en el mismo punto de la molécula que lo hace el oxígeno y, por tanto, puede desplazar al oxígeno de la hemoglobina. Como su unión es unas 250 veces más fuerte que la del oxígeno, unas cantidades relativamente pequeñas de monóxido de carbono pueden «secuestrar» una gran cantidad de hemoglobina, inhabilitándola para el transporte de oxígeno. Un paciente intoxicado gravemente con monóxido de carbono puede tratarse con la administración de oxígeno puro, debido a que el oxígeno a alta presión alveolar puede desplazar al monóxido de carbono rápidamente de su combinación con la hemoglobina con mayor eficacia que el oxígeno a baja presión atmosférica.

■ TRANSPORTE DE DIÓXIDO DE CARBONO EN LA SANGRE (p. 569)

En condiciones de reposo, se transportan un promedio de 4 mL de dióxido de carbono desde los tejido a los pulmones por cada 100 mL de sangre. Aproximadamente el 70 % del dióxido de carbono se transporta en forma de iones bicarbonato, el 23 % lo hace en combinación con la hemoglobina y las proteínas plasmáticas, y el 7 % restante, disuelto en la sangre.

- *Transporte en forma de iones bicarbonato (70 %).* El dióxido de carbono disuelto reacciona con el agua del interior de los eritrocitos para formar ácido carbónico. Esta reacción está catalizada por una enzima de los eritrocitos llamada *anhidrasa carbónica*. La mayor parte del ácido carbónico se disocia inmediatamente en iones bicarbonato e iones hidrógeno; a su vez, los iones hidrógeno se combinan con la hemoglobina. Muchos de los iones bicarbonato difunden desde los eritrocitos al plasma, mientras que los iones cloruro difunden al interior de los glóbulos rojos para ocupar su lugar, un fenómeno que se conoce como *desplazamiento del cloruro.*
- *Transporte en combinación con la hemoglobina y con proteínas plasmáticas (23 %).* El dióxido de carbono reaccio-

na directamente con radicales amino de las moléculas de hemoglobina y de las proteínas plasmáticas para formar el compuesto carbaminohemoglobina (CO_2 Hgb). Esta combinación del dióxido de carbono con la hemoglobina es una reacción reversible que se produce con un enlace débil, de forma que el dióxido de carbono se libera con facilidad en los alvéolos, en los que la P_{CO_2} es inferior a la de los capilares tisulares.

- *Transporte en estado disuelto (7 %).* Solamente se transportan unos 0.3 mL de dióxido de carbono en forma disuelta por cada 100 mL de sangre, lo que representa cerca del 7 % del total de dióxido de carbono transportado.

41

Regulación de la respiración

El sistema nervioso ajusta la tasa de ventilación alveolar para mantener la presión de oxígeno (PO_2) y la presión de dióxido de carbono (PCO_2) arteriales en niveles relativamente constantes en diversas condiciones. Este capítulo describe cómo opera este sistema regulador.

■ CENTRO RESPIRATORIO (p. 575)

Los centros respiratorios están compuestos por tres grupos principales de neuronas.

- *El grupo respiratorio dorsal* genera potenciales de acción inspiratorios en forma de «rampa» ascendente y es responsable del ritmo respiratorio básico. Este grupo se localiza en la porción distal del bulbo y recibe estímulos desde quimiorreceptores periféricos y otros tipos de receptores por medio de los nervios vago y glosofaríngeo.
- *El centro neumotáxico,* localizado de forma dorsal en la parte superior de la protuberancia contribuye a controlar la frecuencia y el patrón respiratorios. Transmite señales inhibitorias al grupo respiratorio dorsal, y por tanto, controla la fase de llenado del ciclo respiratorio. Al limitar la inspiración, tiene el efecto secundario de aumentar la frecuencia respiratoria.
- *El grupo respiratorio ventral*, situado en la parte ventrolateral del bulbo, funciona tanto en la inspiración como en la espiración, según qué neuronas del grupo resulten estimuladas. Permanece inactivo durante la respiración normal tranquila, pero es importante para estimular los músculos espiratorios abdominales cuando se requieren niveles elevados de ventilación pulmonar.

El reflejo de Hering-Breuer impide la insuflación excesiva de los pulmones. Este reflejo se inicia en unos receptores nerviosos situados en las paredes de bronquios y bronquíolos. Cuando los pulmones se distienden en exceso, los receptores envían señales a través de los vagos hasta el grupo respiratorio dorsal, que «desconecta» la rampa inspiratoria, y por tanto detiene la inspiración; esto se denomina reflejo de insuflación de Hering-Breuer.

■ CONTROL QUÍMICO DE LA RESPIRACIÓN (p. 577)

La finalidad última de la respiración es mantener las concentraciones adecuadas de oxígeno, dióxido de carbono e hidrogeniones en los tejidos. El exceso de dióxido de carbono o de hidrogeniones en la sangre estimula fundamentalmente al propio centro respiratorio, produciendo un aumento de la fuerza de las señales inspiratorias y espiratorias a los músculos respiratorios. Por el contrario, el oxígeno actúa sobre quimiorreceptores periféricos situados en los cuerpos carotídeos y aórticos y estos, a su vez, transmiten la señales nerviosas oportunas al centro respiratorio para el control de la respiración.

Un aumento de la P_{CO_2} o de la concentración de iones hidrógeno estimula un área quimiosensible del centro respiratorio. Las neuronas sensoras del área quimiosensible responden sobre todo a las concentraciones de iones hidrógeno; sin embargo, los hidrogeniones no atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica o la barrera hematocefalorraquídea. Por esta razón, los cambios de la concentración de iones hidrógeno en la sangre tienen un escaso efecto estimulador de las neuronas quimiosensibles si se compara con el del dióxido de carbono, incluso a pesar de que se cree que el dióxido de carbono estimula a estas neuronas de manera secundaria, modificando la concentración de iones hidrógeno. El dióxido de carbono difunde al cerebro y reacciona con el agua de los tejidos para formar ácido carbónico. A su vez, este se disocia en iones hidrógeno e iones bicarbonato; los iones hidrógeno tienen entonces un potente efecto estimulante directo.

El aumento de la concentración sanguínea de dióxido de carbono tiene un potente efecto agudo como estimulante del centro respiratorio, pero su efecto crónico es débil. La excitación del centro respiratorio por el dióxido de carbono es máxima durante las primeras horas tras producirse un aumento de la concentración de dióxido de carbono en la sangre, pero declina gradualmente en los siguientes uno o dos días. Este descenso se produce por las causas siguientes:

- Cuando el dióxido de carbono aumenta la concentración de iones hidrógeno, los riñones la restablecen a niveles normales. Los riñones aumentan la concentración de bicarbonato sanguíneo, que se une con los iones hidrógeno en la sangre y el líquido cefalorraquídeo y reduce su concentración.
- Pero aún más importante, los iones bicarbonato difunden a través de las barreras hematoencefálica y hematocefalorraquídea, y se combinan directamente con los iones hidrógeno alrededor de las neuronas respiratorias.

■ SISTEMA DE CONTROL DE LA ACTIVIDAD RESPIRATORIA POR LOS QUIMIORRECEPTORES PERIFÉRICOS: PAPEL DEL OXÍGENO EN EL CONTROL RESPIRATORIO (p. 579)

El oxígeno no es importante para el control directo del centro respiratorio. Las variaciones de la concentración de oxígeno no tienen efecto directo alguno sobre el centro respiratorio para alterar el impulso respiratorio, pero cuando los tejidos carecen de oxígeno, el organismo tiene un sistema especial de control respiratorio localizado en los quimiorreceptores periféricos, fuera del centro respiratorio cerebral. Este mecanismo responde cuando la tensión arterial de oxígeno cae hasta 60 ó 70 mm Hg.

Los quimiorreceptores son importantes para detectar cambios de la P_{O_2}. Los quimiorreceptores también responden a cambios de la P_{CO_2} y las concentraciones de iones hidrógeno. Los dos tipos de quimiorreceptores siguientes transmiten señales nerviosas al centro respiratorio para ayudar a regular la actividad respiratoria:

- Los *cuerpos carotídeos* están situados en las bifurcaciones de las arterias carótidas primitivas y sus fibras nerviosas aferentes inervan el área respiratoria dorsal del bulbo.
- Los **cuerpos aórticos** están localizados a lo largo del arco aórtico y sus fibras nerviosas aferentes también inervan el área respiratoria dorsal.

El estímulo de la falta de oxígeno está a menudo contrarrestado por el descenso de la P_{CO_2} y de la concentración de iones hidrógeno. Cuando una persona respira aire pobre en oxígeno la P_{O_2} arterial desciende y excita los quimiorreceptores carotídeos y aórticos, estimulando, por tanto, la respiración. Este incremento respiratorio hace descender tanto la P_{CO_2} arterial como las concentraciones de iones hidrógeno. Estos dos cambios producen una fuerte depresión del centro respiratorio, de forma que el efecto final del incremento respiratorio en respuesta a una P_{O_2} arterial baja se contrarresta casi por completo. El efecto de una baja P_{O_2} arterial sobre la ventilación alveolar es mucho mayor en determinadas condiciones, entre las que se incluyen las siguientes:

- *Enfermedad pulmonar.* En casos de neumonía, enfisema u otras afecciones que impiden un intercambio gaseoso adecuado a través de la membrana pulmonar, la sangre arterial recibe demasiado poco oxígeno, y a la vez, la P_{CO_2} arterial y la concentración de iones hidrógeno permanecen en valores normales o resultan aumentadas debido al escaso transporte de dióxido de carbono a través de la membrana.
- *Aclimatación a bajas concentraciones de oxígeno.* Cuando los escaladores ascienden a una montaña a lo largo de varios días en vez de en horas, pueden soportar concentra-

ciones de oxígeno mucho más bajas. La razón es que el centro respiratorio pierde cuatro quintas partes de su sensibilidad a los cambios de la P_{CO_2} arterial y de los iones hidrógeno, y que los niveles bajos de oxígeno pueden inducir al sistema respiratorio a alcanzar un nivel de ventilación alveolar muy superior.

■ REGULACIÓN DE LA RESPIRACIÓN DURANTE EL EJERCICIO (p. 582)

En el ejercicio intenso, la P_{O_2} y la P_{CO_2} arteriales, y los valores de pH permanecen casi exactamente normales. El ejercicio intenso puede incrementar el consumo de oxígeno y la formación de dióxido de carbono hasta 20 veces, aunque normalmente la ventilación alveolar aumenta siguiendo casi exactamente el incremento metabólico mediante dos mecanismos:

- *Impulsos colaterales.* Se cree que el cerebro, al transmitir impulsos a los músculos que se contraen, envía señales colaterales al tronco encefálico para excitar el centro respiratorio.
- *Movimientos corporales.* Durante el ejercicio, los movimientos de brazos y piernas parecen incrementar la ventilación pulmonar, al estimular los propiorreceptores de músculos y articulaciones, que a su vez transmiten impulsos excitadores al centro respiratorio.

Los factores químicos también pueden tomar parte en el control de la respiración durante el ejercicio. Cuando una persona hace ejercicio, habitualmente los factores nerviosos estimulan al centro respiratorio en la magnitud requerida para cubrir las necesidades adicionales de oxígeno y para eliminar el exceso de dióxido de carbono. Sin embargo, a veces las señales nerviosas son demasiado intensas o demasiado débiles en su estimulación del centro respiratorio; entonces, los factores químicos desempeñan un papel significativo en el ajuste final de la respiración, necesario para mantener los gases sanguíneos lo más cerca posible de los niveles normales.

42

Insuficiencia respiratoria: fisiopatología, diagnóstico, oxigenoterapia

El diagnóstico y el tratamiento de la mayoría de los trastornos respiratorios dependen en gran medida del conocimiento de los principios fisiológicos básicos de la respiración y el intercambio gaseoso. Algunas enfermedades pulmonares son consecuencia de una ventilación inadecuada, de alteraciones del intercambio gaseoso en los pulmones o del transporte desde los pulmones a los tejidos.

■ MÉTODOS DE ESTUDIO DE LAS ANOMALÍAS RESPIRATORIAS (p. 587)

Las pruebas fundamentales para el estudio del funcionamiento pulmonar son las determinaciones de la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH sanguíneos. A menudo, es importante determinarlos con gran rapidez, como ayuda para decidir el tratamiento adecuado en un sufrimiento respiratorio agudo o una alteración aguda del equilibrio acidobásico.

■ MEDIDA DEL FLUJO ESPIRATORIO MÁXIMO (p. 588)

Una espiración forzada es la prueba más simple de la función pulmonar. La Figura 42-1*B* muestra la relación instantánea entre la presión y el flujo cuando el paciente espira con toda la fuerza de que es capaz tras haber inspirado todo el aire posible. Así, la espiración comienza con la capacidad pulmonar total (CPT) y termina con el volumen residual (VR) (véase la Fig. 42-1*B*). La curva media muestra el flujo espiratorio máximo en todos los volúmenes pulmonares de una persona normal. Véase que el flujo espiratorio alcanza un valor máximo de más de 400 L/min con un volumen pulmonar de cinco litros y después desciende progresivamente conforme lo hace el volumen pulmonar. Un aspecto importante de la curva es que el

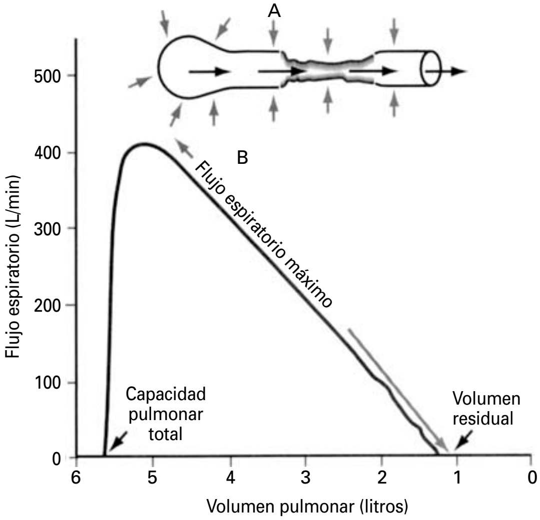


Figura 42-1. *A*, Colapso de la vía respiratoria durante el esfuerzo espiratorio máximo, un efecto que limita la tasa de flujo espiratorio. *B*, Efecto de dos anomalías respiratorias, la constricción pulmonar y la obstrucción de la vía aérea, sobre la curva de flujo espiratorio máximo-volumen.

flujo espiratorio alcanza un valor máximo más allá del cual el flujo no puede aumentar aunque se haga más fuerza (es decir, la parte descendente de la curva que representa el flujo espiratorio máximo es *independiente del esfuerzo*).

El flujo espiratorio máximo está limitado por la compresión dinámica de las vías respiratorias. La Figura 42-1*A* muestra el efecto de la presión aplicada a la parte externa de los alvéolos y las vías respiratorias, causada por la compresión de la caja torácica. Las flechas indican que se aplica la misma cantidad de presión tanto al exterior de los alvéolos como de los bronquíolos. Esta presión no sólo fuerza el paso del aire desde los alvéolos a los bronquíolos, sino que también tiende a colapsar los bronquíolos, oponiéndose así a la salida del aire. Una vez que los bronquíolos están colapsados casi por completo, una fuerza espiratoria mayor puede aumentar todavía la presión alveolar, pero también tiende a aumentar el grado de colapso de los bronquíolos y la resistencia de la vía respiratoria en la misma magnitud, lo que impide el aumento adicional del flujo. Por tanto, más allá de un nivel crítico de fuerza espiratoria, no se puede superar un máximo de flujo espiratorio.

La curva de flujo espiratorio máximo-volumen es útil para determinar si existe una enfermedad pulmonar obstructiva o constrictiva. La Figura 42-1*B* muestra una curva normal de flujo máximo-volumen junto con curvas registradas

en pacientes con constricción pulmonar o con obstrucción parcial de las vías respiratorias.

- *Constricción pulmonar.* La curva de flujo-volumen en una enfermedad de constricción o restricción pulmonar (por ejemplo, la fibrosis intersticial) está caracterizada por volúmenes pulmonares bajos y tasas de flujo espiratorio ligeramente superiores a lo normal para cada volumen pulmonar.
- *Obstrucción de las vías respiratorias.* La curva de flujo-volumen en las enfermedades por obstrucción de las vías respiratorias (por ejemplo, bronquitis crónica, enfisema, asma) se caracteriza por volúmenes pulmonares elevados y tasa de flujo espiratorio menor de lo normal. La curva toma un aspecto cóncavo o «de cuchara».

■ PECULIARIDADES FISIOLÓGICAS DE ANOMALÍAS PULMONARES ESPECÍFICAS (p. 590)

La obstrucción de las vías respiratorias se caracteriza por una mayor resistencia al flujo de aire y por volúmenes pulmonares elevados. Los pacientes con obstrucción de las vías respiratorias encuentran más fácil respirar con grandes volúmenes pulmonares, ya que esto tiende a aumentar el calibre de las vías respiratorias (mayor tracción radial) y por tanto, disminuye la resistencia al flujo de aire. Los mecanismos de la obstrucción de las vías respiratorias son los siguientes:

- *La luz de las vías respiratorias* puede obstruirse parcialmente por secreciones excesivas (bronquitis crónica), líquido de edema o aspiración de alimentos o líquidos.
- *La musculatura lisa de las paredes de las vías respiratorias* puede contraerse (asma) o engrosarse por inflamación y edema (asma, bronquitis), o bien pueden hipertrofiarse las glándulas mucosas (bronquitis crónica).
- *Fuera de las vías respiratorias,* la destrucción del parénquima puede reducir la tracción radial haciendo que las vías respiratorias se estrechen (enfisema).

La constricción pulmonar se caracteriza por volúmenes pulmonares bajos. Los pacientes con constricción pulmonar encuentran más fácil respirar con volúmenes pulmonares bajos, porque es difícil expandir los pulmones. La expansión de los pulmones puede estar restringida por las siguientes razones:

- Parénquima pulmonar anormal, en el que la excesiva fibrosis aumenta la elasticidad pulmonar (por ejemplo, en la fibrosis pulmonar, la silicosis, la asbestosis o la tuberculosis).
- Problemas con la pleura (por ejemplo, en el neumotórax o el derrame pleural).
- Problemas neuromusculares (por ejemplo, en la polio o la miastenia grave).

Enfisema pulmonar crónico

El término *enfisema pulmonar* significa literalmente exceso de aire en los pulmones. Sin embargo, el enfisema pulmonar crónico es un proceso complejo, obstructivo y destructivo, generalmente consecuencia del hábito de fumar durante mucho tiempo. Los cambios fisiopatológicos siguientes inducen su aparición:

- *Obstrucción de las vías respiratorias.* La infección crónica, el exceso de moco y el edema inflamatorio del epitelio bronquiolar producen en conjunto una obstrucción crónica de muchas de las vías respiratorias más pequeñas.
- *Destrucción de las paredes alveolares.* La obstrucción de las vías respiratorias hace especialmente difícil la espiración y produce, por tanto, que el aire quede atrapado en los alvéolos y que estos se distiendan excesivamente. Todo ello, combinado con la infección pulmonar, provoca una destrucción notable de las paredes alveolares.

Los efectos fisiológicos del enfisema crónico son muy variados. Estos efectos dependen de la gravedad de la enfermedad y del grado relativo de obstrucción bronquiolar con respecto a la destrucción del parénquima pulmonar. Entre las diferentes alteraciones se encuentran las siguientes:

- *Aumento de la resistencia de las vías respiratorias.* Está producido por la obstrucción de los bronquíolos. La espiración se hace especialmente difícil, porque las fuerzas de compresión sobre el exterior de los pulmones también comprimen los bronquíolos, lo que aumenta aún más la resistencia.
- *Disminución de la capacidad de difusión.* Producida por la pérdida notable de paredes alveolares, lleva consigo la reducción de la capacidad de los pulmones para oxigenar la sangre y eliminar el dióxido de carbono.
- *Alteración de la relación ventilación-perfusión* ($\dot{V}_A/\dot{Q}$). En el mismo pulmón, las áreas con obstrucción bronquiolar tienen una $\dot{V}_A/\dot{Q}$ muy baja (cortocircuito fisiológico), que implica una aireación sanguínea escasa, mientras que otras áreas tienen una $\dot{V}_A/\dot{Q}$ muy alta (espacio muerto fisiológico), con desperdicio de la ventilación.
- *Aumento de la resistencia vascular pulmonar*. La pérdida de las paredes alveolares reduce el número de capilares pulmonares. Como resultado, la resistencia vascular de los pulmones aumenta y produce hipertensión pulmonar.

Neumonía (p. 590)

El término *neumonía* comprende cualquier trastorno inflamatorio del pulmón en el cual los alvéolos están llenos de líquido y células sanguíneas. Un tipo frecuente de neumo-

nía es la neumonía bacteriana, debida sobre todo a neumococos. Los alvéolos infectados se llenan progresivamente de líquido y células. Finalmente, zonas extensas de los pulmones, a veces lóbulos completos o incluso todo un pulmón, se «consolidan», lo que significa que están llenos de líquido y restos celulares.

Atelectasia (p. 592)

La *atelectasia* es el colapso de los alvéolos. Las dos causas más frecuentes son:

- *Obstrucción de la vía respiratoria.* El aire atrapado más allá de una obstrucción bronquial se absorbe, lo que produce el colapso alveolar. Si el pulmón no puede colapsarse por completo, aparece una presión negativa en los alvéolos, que hace que estos se llenen de líquido de edema.
- *Falta de agente tensoactivo (surfactante).* En la enfermedad de la membrana hialina (denominada también síndrome de sufrimiento [distrés] respiratorio), disminuye enormemente la cantidad de surfactante secretado por los alvéolos. En consecuencia, la tensión superficial del líquido alveolar aumenta, provocando que los pulmones se colapsen o se llenen de líquido.

Asma

El asma es una enfermedad obstructora de las vías respiratorias. La causa habitual es una hipersensibilidad de los bronquíolos a sustancias extrañas en el aire. La reacción alérgica produce: 1) edema localizado en las paredes de los bronquíolos pequeños, con secreción de moco espeso en la luz bronquiolar, y 2) espasmo de la musculatura lisa de los bronquíolos. La resistencia de la vía respiratoria aumenta en gran medida.

La persona asmática puede por lo general inspirar adecuadamente, pero tiene gran dificultad para espirar. Las mediciones clínicas revelan una gran reducción de la tasa respiratoria máxima; todo ello causa disnea, o «sed de aire». La capacidad residual funcional y el volumen residual del pulmón aumentan mucho durante el ataque asmático, debido a la dificultad para expulsar el aire de los pulmones.

Tuberculosis

En la tuberculosis, el bacilo de Koch produce: 1) la invasión de la región afectada por macrófagos, y 2) el tabicamiento de la lesión por tejido fibroso para formar el llamado «tubérculo». En las fases tardías de la tuberculosis se producen muchas

áreas de fibrosis, reduciéndose la cantidad total de tejido pulmonar funcional.

HIPOXIA Y OXIGENOTERAPIA (p. 593)

La hipoxia puede producirse por múltiples causas. A continuación se ofrece una clasificación descriptiva de las causas de hipoxia.

- Oxigenación inadecuada de los pulmones por causas extrínsecas.
  1. Déficit de oxígeno en la atmósfera.
  2. Hipoventilación (trastornos neuromusculares).
- Enfermedad pulmonar
  1. Hipoventilación debida al aumento de la resistencia de las vías respiratorias o a la disminución de la distensibilidad pulmonar.
  2. Relación anormal ventilación-perfusión en los alvéolos.
  3. Disminución de la difusión en la membrana respiratoria.
- Cortocircuitos arteriovenosos (cortocircuitos intracardíacos «de izquierda a derecha»).
- Transporte inadecuado de oxígeno a los tejidos por la sangre.
  1. Anemia o hemoglobina anormal.
  2. Insuficiencia circulatoria generalizada.
  3. Insuficiencia circulatoria localizada (vasos periféricos, cerebrales o coronarios).
  4. Edema tisular.
- Alteración de la capacidad de los tejidos para utilizar el oxígeno:
  1. Intoxicación de las enzimas celulares.
  2. Disminución de la capacidad metabólica celular debida a toxicidad, carencia vitamínica u otros factores.

La oxigenoterapia en los diferentes tipos de hipoxia (p. 594)

La oxigenoterapia tiene gran utilidad en ciertos tipos de hipoxia, pero es prácticamente inútil en otros. Recordando los principios fisiológicos básicos de los diferentes tipos de hipoxia, es fácil decidir si la oxigenoterapia será útil, y si lo es, en qué medida.

- *Hipoxia atmosférica.* La oxigenoterapia puede corregir la disminución de la concentración de oxígeno en los gases inspirados, y por tanto es efectiva al 100 %.
- *Hipoxia por hipoventilación.* Una persona que respire oxígeno al 100 % puede aportar hasta cinco veces más oxígeno

a los alvéolos con cada respiración que con el aire atmosférico normal. De nuevo, la oxigenoterapia puede ser muy beneficiosa.

- *Hipoxia producida por la alteración de la difusión en la membrana alveolar.* Se produce prácticamente el mismo resultado que en la hipoxia por hipoventilación, debido a que la oxigenoterapia puede aumentar la PO_2 en los pulmones desde un valor normal de unos 100 mm Hg hasta cifras de 600 mm Hg, elevando así el gradiente de difusión del oxígeno.
- *Hipoxia producida por anomalías en el transporte de oxígeno.* En la hipoxia producida por anemia, transporte anormal de oxígeno por la hemoglobina, insuficiencia circulatoria o cortocircuito fisiológico, la oxigenoterapia tiene mucha menos utilidad porque los alvéolos ya disponen de oxígeno. El problema reside en el deficiente transporte del oxígeno a los tejidos. Se puede transportar oxígeno adicional en estado disuelto en la sangre cuando el oxígeno alveolar ha alcanzado su nivel máximo; este oxígeno adicional puede significar la diferencia entre la vida y la muerte.
- *Hipoxia producida por utilización inadecuada de oxígeno en los tejidos.* En este tipo de hipoxia, el sistema enzimático del metabolismo tisular sencillamente es incapaz de utilizar el oxígeno que recibe. Por tanto, es dudoso que la oxigenoterapia pueda producir beneficios apreciables.

■ HIPERCAPNIA (p. 595)

***Hipercapnia* significa exceso de dióxido de carbono en los líquidos corporales.** Cuando la PCO_2 alveolar sube por encima de 60 a 75 mm Hg la persona respira todo lo rápida y profundamente que puede, y la *disnea*, o «sed de aire», se hace intensa. Si la PCO_2 llega hasta 80 a 100 mm Hg, la persona entra en estado letárgico y, a veces, incluso semicomatoso.

***Cianosis* significa piel azulada.** Está producida por un exceso de hemoglobina desoxigenada en los vasos sanguíneos de la piel, especialmente en los capilares. Esta hemoglobina desoxigenada tiene un color púrpura-azul oscuro. En general, aparece cianosis manifiesta siempre que la sangre arterial contenga más de 5 g de hemoglobina desoxigenada por cada 100 mL de sangre. Una persona con anemia casi nunca se vuelve cianótica, ya que no posee hemoglobina suficiente para tener 5 g desoxigenados en la sangre arterial. Por el contrario, en una persona con exceso de eritrocitos, la gran cantidad de hemoglobina disponible conduce con frecuencia a la cianosis, incluso en condiciones normales.

UNIDAD

VIII

Fisiología de la aviación, el espacio y la inmersión a grandes profundidades

43. Fisiología de la aviación, las grandes alturas y el espacio
44. Fisiología de la inmersión en aguas profundas y otras situaciones hiperbáricas

43

Fisiología de la aviación, las grandes alturas y el espacio

Los avances tecnológicos han hecho que sea cada vez más importante comprender los efectos de la altura y las bajas presiones de los gases, así como de otros factores (fuerzas de aceleración, ingravidez, etc.) sobre el cuerpo humano. Este capítulo trata de estos problemas.

EFECTOS DE LA BAJA PRESIÓN DE OXÍGENO SOBRE EL ORGANISMO (p. 601)

Un descenso de la presión barométrica es la causa fundamental de la hipoxia a grandes alturas. Véase en el Cuadro 43-1 que, conforme aumenta la altitud, la presión barométrica desciende, y la P_{O_2} disminuye proporcionalmente. La P_{O_2} alveolar se ve también reducida por el dióxido de carbono y el vapor de agua.

- *Dióxido de carbono.* Conforme aumenta la altitud, la P_{CO_2} alveolar cae desde su valor al nivel del mar de 40 mm Hg hasta valores menores. En una persona aclimatada, con una ventilación cinco veces mayor, la P_{CO_2} puede bajar hasta 7 mm Hg debido a una mayor respiración.
- *Presión de vapor de agua.* En los alvéolos, permanece en 47 mm Hg mientras la temperatura corporal sea normal, con independencia de la altitud.

El dióxido de carbono y la presión de vapor de agua reducen el oxígeno alveolar. La presión barométrica es de 253 mm Hg en la cima del Everest, a 8848 m de altura; de éstos, 47 mm Hg deben ser de vapor de agua, lo que deja 206 mm Hg para el resto de gases. En una persona aclimatada, 7 de los 206 mm Hg deben ser de dióxido de carbono, lo que deja 199 mm Hg. Si el organismo no utilizara oxígeno, una quinta parte de estos 199 mm Hg sería oxígeno, y cuatro quintas partes, nitrógeno, o la P_{O_2} en los alvéolos sería de 40 mm Hg. Parte de este oxígeno alveolar sería absorbido en la sangre, dejando una P_{O_2} alveolar de unos 35 mm Hg.

La respiración de oxígeno puro incrementa la saturación de oxígeno arterial a grandes alturas. El Cuadro 43-1 mues-

CUADRO 43-1
Efectos de la exposición aguda a bajas presiones atmosféricas sobre las concentraciones de gases alveolares y la saturación de oxígeno arterial

			Respirando aire			Respirando oxígeno puro		
Altitud (metros)	**Presión barométrica (mm Hg)**	**P_{O_2} en el aire (mm Hg)**	**P_{CO_2} en los alvéolos (mm Hg)**	**P_{O_2} en los alvéolos (mm Hg)**	**Saturación de oxígeno arterial (%)**	**P_{CO_2} en los alvéolos (mm Hg)**	**P_{O_2} en los alvéolos (mm Hg)**	**Saturación de oxígeno arterial (%)**
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
3000	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
6000	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
9000	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
10 000	141	29				36	58	84
15 000	87	18				24	16	15

* Las cifras entre paréntesis son valores de aclimatación.

tra la saturación de oxígeno arterial mientras se respira aire (columna 6) y mientras se respira oxígeno puro (columna 9).

- *Respirando aire.* Hasta una altitud de unos 3000 m, la saturación de oxígeno arterial permanece al menos en un 90 %; después cae progresivamente hasta solo el 70 % a los 6000 m y aún menos a altitudes mayores.
- *Respirando oxígeno puro.* Cuando se respira oxígeno puro, el espacio alveolar que estaba ocupado por el nitrógeno pasa a ser ocupado por el oxígeno. A los 9000 m, un aviador puede tener una P_{O_2} alveolar de 139 mm Hg, en lugar de los 18 mm Hg que tendría si respirara aire.

Una persona que permanece durante días, semanas o años a grandes alturas, se aclimata cada vez más a la P_{O_2} baja. La aclimatación hace posible que una persona pueda trabajar más sin efectos hipóxicos o ascender a altitudes aún mayores. Los medios principales por los que se produce la aclimatación son los siguientes:

- Aumento de la ventilación pulmonar.
- Aumento del número de eritrocitos.
- Aumento de la capacidad de difusión pulmonar.
- Aumento de la vascularización de los tejidos.
- Aumento de la capacidad de las células para utilizar el oxígeno a pesar de la P_{O_2} baja.

La ventilación pulmonar puede incrementarse cinco veces en una persona aclimatada, pero solamente un 65 % en una persona no aclimatada. La exposición aguda a un entorno hipóxico aumenta la ventilación alveolar hasta un máximo del aproximadamente el 65 % por encima de lo normal. Si la persona permanece a grandes alturas durante varios días, la ventilación se incrementa gradualmente hasta una media de unas cinco veces los valores normales (400 % por encima de lo normal).

- *Aumento agudo de la ventilación pulmonar.* El incremento inmediato de la ventilación pulmonar en un 65 % al ascender a grandes alturas elimina grandes cantidades de dióxido de carbono, reduciendo la P_{CO_2} y aumentando el pH de los líquidos corporales. Ambos cambios inhiben el centro respiratorio y, por tanto, se oponen el efecto de la P_{O_2} baja de estimular los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y aórticos.
- *Aumento crónico en la ventilación pulmonar.* La inhibición aguda desaparece en dos a cinco días, lo que permite que el centro respiratorio actúe a plena potencia y la ventilación aumente unas cinco veces. El descenso inhibitorio es fundamentalmente resultado de una reducción en la concentración de iones bicarbonato en el líquido cefalorraquídeo y en los tejidos cerebrales. A su vez, esto hace descender el pH

alrededor de las neuronas quimiosensibles del centro respiratorio, lo que aumenta la actividad del centro.

El hematócrito y el volumen sanguíneo aumentan durante la aclimatación. La hipoxia es el estímulo principal para el incremento de la producción de eritrocitos. En la aclimatación completa a la escasez de oxígeno, el hematócrito aumenta desde un valor normal de 40 ó 45 hasta una media de 60, junto con una subida proporcional de la concentración de hemoglobina. Además el volumen sanguíneo aumenta, con frecuencia en un 20 ó 30 %, lo que resulta en un ascenso total de la hemoglobina circulante del 50 % o más. Este aumento de la hemoglobina y del volumen sanguíneo comienza tras dos semanas, alcanza la mitad de su valor en un mes aproximadamente y solo se completa tras muchos meses.

La capacidad de difusión pulmonar puede aumentar hasta tres veces tras la aclimatación. La capacidad normal de difusión del oxígeno a través de la membrana pulmonar es de unos 21 mL/mm Hg/min. Los siguientes factores contribuyen a triplicarla tras la aclimatación:

- *El aumento del volumen sanguíneo en los capilares pulmonares* expande los capilares y aumenta la superficie a través de la cual el oxígeno puede difundir a la sangre.
- *El aumento del volumen pulmonar* expande el área superficial de la membrana alveolar.
- *El aumento de la presión arterial pulmonar* fuerza a la sangre a entrar en un mayor número de capilares alveolares, especialmente en las regiones superiores de los pulmones, que en condiciones normales tienen una menor perfusión.

La hipoxia crónica incrementa el número de capilares de los tejidos. A menudo el gasto cardíaco aumenta inmediatamente hasta en un 30 % cuando una persona asciende a grandes alturas, pero después disminuye hasta valores normales al aumentar el hematócrito, de forma que la cantidad de oxígeno transportada hasta los tejidos permanece normal. El número de capilares tisulares aumenta, especialmente en los animales nacidos y criados a grandes altitudes. Esta mayor capilaridad es especialmente patente en los tejidos activos.

Una persona que permanezca a grandes alturas demasiado tiempo puede presentar el *mal de altura crónico*. Los siguientes efectos contribuyen al mal de altura: 1) la masa de los eritrocitos y el hematócrito se hacen excepcionalmente altos; 2) la presión arterial pulmonar aumenta más de lo normal; 3) el lado derecho del corazón se ensancha en gran medida; 4) la presión arterial periférica comienza a descender; 5) aparece insuficiencia cardíaca congestiva, y 6) sobreviene la muerte en muchos casos, a menos que se traslade a la persona a una altitud menor.

■ INGRAVIDEZ EN EL ESPACIO (p. 608)

La ingravidez conlleva problemas fisiológicos. La mayoría de los problemas parecen estar relacionados con tres efectos de la ingravidez: 1) mareo durante los primeros días de viaje; 2) desplazamiento de los líquidos en el interior del cuerpo debido a la ausencia de gravedad y, por tanto, de las presiones hidrostáticas que produce, y 3) disminución de la actividad física, ya que no es necesaria una contracción muscular que se oponga a la fuerza de gravedad. Las consecuencias fisiológicas de estancias prolongadas en el espacio son las siguientes:

- Disminución del volumen sanguíneo.
- Disminución de la masa eritrocitaria.
- Disminución de la fuerza muscular y de la capacidad de trabajo de los músculos.
- Disminución del gasto cardíaco máximo.
- Pérdida de calcio y fosfato de los huesos, así como pérdida de masa ósea.

Las consecuencias fisiológicas de la ingravidez prolongada son similares a las que experimentan las personas que permanecen en cama durante largos períodos. Por esta razón, durante las misiones prolongadas en los laboratorios espaciales se realizan programas completos de ejercicios físicos que reducen en gran medida los efectos mencionados, excepto cierta pérdida de masa ósea. En expediciones anteriores a laboratorios espaciales, en que los programas de ejercicios eran menos intensos, los astronautas sufrieron importantes mermas en la capacidad de trabajo durante los primeros días tras su retorno a la Tierra. También tenían tendencia a desvanecerse si permanecían de pie durante los primeros días de su regreso a la gravedad, debido a su menor volumen sanguíneo y quizás a unas reducidas respuestas de los mecanismos de control de la presión arterial. Incluso con el programa de ejercicio, los desvanecimientos continúan siendo un problema tras una expedición prolongada.

44

Fisiología de la inmersión en aguas profundas y otras situaciones hiperbáricas

La presión sobre un buceador aumenta en gran medida cuando desciende a profundidades cada vez mayores. Hay que suministrar el aire también a alta presión, lo que expone la sangre en los pulmones a una muy alta presión de gas alveolar, una situación denominada hiperbarismo. Estas presiones elevadas pueden producir grandes alteraciones en la fisiología corporal.

Conforme se desciende al bucear, la presión aumenta y los gases resultan comprimidos a volúmenes menores.

- *Aumento de la presión.* Una columna de agua de mar de unos 10 m de altura ejerce la misma presión sobre su base que toda la atmósfera sobre la Tierra. Una persona a 10 m de profundidad está expuesta, por tanto, a una presión de dos atmósferas; la primera atmósfera, producida por el aire sobre la superficie y la segunda, por el peso de la propia agua (Cuadro 44-1).
- *Disminución del volumen.* Si una campana a nivel del mar contiene un litro de aire, el volumen se habrá comprimido hasta medio litro a 10 m bajo la superficie, donde la presión es de 2 atmósferas; a 8 atmósferas (70 m), el volumen es 1/8 de litro. El volumen al que una cantidad determinada de un gas se comprime es inversamente proporcional a la presión, como se muestra en el Cuadro 44-1. Este principio físico se denomina *Ley de Boyle*.

■ EFECTO SOBRE EL CUERPO DE LAS PRESIONES PARCIALES DE LOS GASES ELEVADAS (p. 611)

Cuando la presión de nitrógeno es elevada puede sobrevenir la narcosis por nitrógeno. Cuando un buceador permanece sumergido durante una hora o más respirando aire comprimido, la profundidad a la que aparecen los primeros síntomas de narcosis leve es de unos 36 m. En este punto, el buceador empieza a mostrar jovialidad y desecha toda precaución. De 50 a 60 m empieza a estar soñoliento. Entre 60 y 75 m

CUADRO 44-1
Efecto de la profundidad marina sobre la presión y sobre los volúmenes de gas

Profundidad (metros)	Atmósferas (s)	Volumen (litros)
Nivel del mar	1	1.0000
10	2	0.5000
20	3	0.3333
30	4	0.2500
40	5	0.2000
50	6	0.1667
60	7	0.1429
90	10	0.1000
120	13	0.0769
150	16	0.0625

su fuerza disminuye considerablemente. Más allá de los 75 m el buceador resulta casi inútil debido a la narcosis por nitrógeno.

La cantidad de oxígeno transportado en la sangre aumenta considerablemente con una Po_2 muy alta. Cuando la presión crece progresivamente a miles de mm Hg, una gran parte del oxígeno total está disuelto en vez de unido a la hemoglobina. Si la Po_2 en los pulmones es de unos 3000 mm Hg (4 atmósferas de presión de oxígeno), la cantidad total de oxígeno disuelto en el agua sanguínea es de 9 mL/100 mL de sangre.

El cerebro es especialmente susceptible a la intoxicación aguda por oxígeno. La exposición a 4 atmósferas de presión (Po_2 = 3040 mm Hg) produce en la mayoría de las personas convulsiones seguidas de coma a los 30 minutos.

La toxicidad por oxígeno del sistema nervioso está producida por «radicales libres oxidantes». El oxígeno molecular (O_2) debe convertirse primero en su forma «activa» antes de poder oxidar otros compuestos químicos. Hay varias formas de oxígeno activo; se denominan radicales libres de oxígeno. Uno de los más importantes es el radical libre superóxido O_2^-, y otro es el radical peróxido, en forma de peróxido de hidrógeno.

- *Po_2 tisular normal.* Incluso cuando la Po_2 tisular es normal (40 mm Hg), se forman continuamente pequeñas cantidades de radicales libres a partir del oxígeno molecular disuelto. Los tejidos también contienen enzimas que eliminan estos radicales libres, especialmente peroxidasas, catalasas y superóxido dismutasas.
- *Po_2 tisular elevada.* Aproximadamente por encima de las dos atmósferas, la Po_2 tisular se eleva enormemente y grandes cantidades de radicales libres oxidantes literalmente anegan los sistemas enzimáticos encargados de eliminarlos. Uno de los principales efectos de los radicales libres oxidan-

tes es oxidar a los ácidos grasos poliinsaturados de las estructuras membranosas de las células, y otro efecto es la oxidación de algunas enzimas celulares, lo que en consecuencia daña gravemente los sistemas metabólicos celulares.

La intoxicación crónica por oxígeno produce insuficiencia pulmonar. Una persona puede exponerse a una presión de oxígeno de 1 atmósfera casi indefinidamente sin que sufra la toxicidad aguda por nitrógeno del sistema nervioso. Sin embargo, tras solamente unas 12 horas de exposición con oxígeno a 1 atmósfera de presión, aparecen congestión de las vías pulmonares, edema pulmonar y atelectasia. La razón de estos efectos en los pulmones y no en otros tejidos es que los espacios aéreos de los pulmones están expuestos directamente a la presión elevada de oxígeno.

Cuando una persona respira aire a presión elevada durante mucho tiempo, la cantidad de nitrógeno disuelto en los líquidos corporales aumenta considerablemente. La sangre que fluye a través de los capilares pulmonares se satura con nitrógeno a la misma presión elevada que este tiene en la mezcla que se respira. Tras varias horas, se transporta hasta los tejidos suficiente nitrógeno como para que también queden saturados con nitrógeno disuelto.

La enfermedad por descompresión se produce por la formación de burbujas de nitrógeno en los tejidos. Si se han disuelto grandes cantidades de nitrógeno en el cuerpo de un buceador y éste regresa rápidamente a la superficie, se pueden formar grandes cantidades de burbujas de nitrógeno en los líquidos del cuerpo, tanto dentro como fuera de las células, y producir daños leves o graves según el número y el tamaño de las burbujas; esto se denomina «enfermedad por descompresión».

La mayoría de los síntomas de la enfermedad por descompresión están producidos por burbujas de gas que bloquean los vasos sanguíneos. Al principio, sólo los vasos más pequeños resultan bloqueados por burbujas diminutas, pero conforme las burbujas coalescen, resultan afectados vasos progresivamente mayores. El resultado es la isquemia y a veces la muerte de los tejidos.

- *Dolor articular.* En aproximadamente el 89 % de las personas con enfermedad por descompresión, los síntomas son dolor articular y muscular en brazos y piernas.
- *Síntomas del sistema nervioso.* En el 5 ó 10 % de las personas con enfermedad por descompresión aparecen síntomas en el sistema nervioso, desde aturdimiento en el 5 % hasta parálisis o colapso e inconsciencia en el 3 %.
- *«Asfixia».* Alrededor del 2 % de los afectados por la enfermedad por descompresión sufren «asfixia», producida por un gran número de microburbujas que taponan los capilares pulmonares y que se caracteriza por disnea intensa, a menudo seguida por edema pulmonar grave y, ocasionalmente, la muerte.

Para el tratamiento de la enfermedad por descompresión se utiliza una cámara de descompresión. El buceador se introduce en una cámara presurizada, cuya presión se hace disminuir gradualmente hasta la presión atmosférica normal.

■ TRATAMIENTO CON OXÍGENO HIPERBÁRICO (p. 616)

El oxígeno hiperbárico puede tener efectos terapéuticos valiosos en diversas alteraciones clínicas. El oxígeno se administra generalmente a una Po_2 de 2 ó 3 atmósferas. Se cree que los mismos radicales libres oxidantes responsables de la toxicidad por oxígeno pueden tener efectos terapéuticos muy valiosos. Algunos casos en que la oxigenoterapia hiperbárica ha resultado beneficiosa son los siguientes:

- *Gangrena gaseosa.* Las bacterias que producen esta enfermedad, los clostridios, crecen mejor en condiciones anaerobias y dejan de crecer con presiones de oxígeno por encima de unos 70 mm Hg. La oxigenación hiperbárica de los tejidos puede a menudo detener por completo el proceso infeccioso y solventar una situación que anteriormente era fatal en el 100 % de los casos y que ahora tiene cura la mayoría de las veces si el tratamiento se realiza a tiempo.
- *Lepra.* La oxigenación hiperbárica podría tener los mismos efectos radicales para curar la lepra que con la gangrena gaseosa, debido a la susceptibilidad del bacilo de la lepra a su destrucción por presiones de oxígeno elevadas.
- *Otros trastornos.* El tratamiento con oxígeno hiperbárico también ha resultado valioso en el tratamiento de la enfermedad por descompresión, la embolia gaseosa arterial, el envenenamiento por monóxido de carbono, la osteomielitis y el infarto de miocardio.

UNIDAD

IX

El sistema nervioso

A. Generalidades y fisiología sensitiva

45. Organización del sistema nervioso. Funciones elementales de las sinapsis y de las sustancias transmisoras

46. Receptores sensitivos. Circuitos neuronales para el procesamiento de la información

47. Sensaciones somáticas: I. Organización general; los sentidos del tacto y de la posición

48. Sensaciones somáticas: II. Sensaciones de dolor, de cefalea y térmica

45

Organización del sistema nervioso. Funciones elementales de las sinapsis y de las sustancias transmisoras

ESTRUCTURA GENERAL DEL SISTEMA NERVIOSO (p. 621)

El sistema nervioso incluye a los sistemas sensitivo (entrada) y motor (salida) interconectados por mecanismos integradores complejos. La unidad operativa fundamental es la *neurona*, típicamente formada por un cuerpo celular (*soma*), varias *dendritas* y un único *axón*. Aunque la mayoría de las neuronas muestran estos tres componentes, existe una enorme variabilidad morfológica de las diversas neuronas del cerebro. Se estima que el sistema nervioso está compuesto de más de 100 000 millones de neuronas.

Gran parte de la actividad del sistema nervioso surge de los mecanismos que estimulan a los *receptores sensitivos* localizados en la terminación distal de las *neuronas sensitivas.* Las señales son transmitidas por los nervios periféricos hasta la médula espinal y luego son transmitidas al cerebro. Los mensajes sensitivos aferentes se procesan e integran con la información almacenada en varios grupos de neuronas, de manera que las señales resultantes se pueden utilizar para generar una *respuesta motora* adecuada.

La parte motora del sistema nervioso es la responsable del control de una serie de actividades del cuerpo, como la contracción de los músculos estriado y liso, y la secreción de las glándulas endocrinas y exocrinas. Realmente, el cerebro solo utiliza una proporción relativamente pequeña de las señales sensitivas recibidas para generar una respuesta motora inmediata. Una gran parte de la información se descarta por carecer de interés para la transmisión. La información sensitiva puede almacenarse en forma de *memoria.*

La información almacenada como memoria se puede convertir en una parte del mecanismo de elaboración que se utiliza para la administración consiguiente de la información sensitiva. El cerebro compara las experiencias sensitivas nuevas con las almacenadas en la memoria y, de esta forma, elabora las estrategias adecuadas para producir una respuesta motora.

■ FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (p. 623)

Ésta se basa en las interacciones que tienen lugar entre las neuronas, en las uniones especializadas denominadas sinapsis. La parte terminal de un axón generalmente forma un número de ramificaciones que presentan pequeñas regiones dilatadas denominadas *terminales sinápticos* o *botones sinápticos.* El botón sináptico se yuxtapone a una estructura postsináptica (dendrita o soma), pero está separado de ella por un espacio estrecho (10-30 nanómetros) denominado *hendidura sináptica*. Los botones sinápticos contienen diversos orgánulos, entre los que se incluyen numerosas mitocondrias, y exhiben un conjunto de *vesículas sinápticas,* esféricas y relativamente pequeñas (40 nm de diámetro), que contienen moléculas de un agente químico *neurotransmisor*. Cuando se liberan desde el terminal axónico, este agente transmisor se une a los receptores de la neurona postsináptica y altera la permeabilidad de su membrana a ciertos iones.

Las sinapsis químicas y las sinapsis eléctricas son los dos tipos de sinapsis que predominan en el cerebro. Las más frecuentes son las *sinapsis químicas*. Una neurona, el *elemento presináptico,* libera un agente transmisor que se une a la *neurona postsináptica,* que entonces se excita o inhibe. Por lo general, la transmisión de señales en las sinapsis químicas es «unidireccional», desde el terminal axónico presináptico hacia la dendrita o soma postsinápticos.

El tipo de sinapsis menos común (en los mamíferos) es la *sinapsis eléctrica*. Estas sinapsis consisten en uniones comunicantes que forman canales de baja resistencia entre los elementos pre- y postsinápticos. En estas sinapsis, los diversos iones pueden moverse libremente entre las dos neuronas relacionadas, y esto permite una rápida transferencia de señales que pueden extenderse a través de grandes grupos de neuronas.

Cuando un botón sináptico es invadido por un potencial de acción, se libera el agente transmisor en la hendidura sináptica, donde puede unirse con receptores específicos localizados en la membrana de la dendrita o soma postsinápticos. La acción excitadora o inhibidora del agente transmisor está determinada por la respuesta de los receptores postsinápticos.

La liberación del neurotransmisor depende del calcio (p. 627)

- Cuando los invade un potencial de acción, los *canales de calcio* con apertura de voltaje de la superficie de la membrana del botón sináptico se abren, y el calcio se mueve *dentro* del terminal.
- El flujo de calcio hacia adentro permite a las vesículas sinápticas moverse hacia los lugares liberados de la membrana presináptica. Las vesículas se fusionan con la membrana presináptica y liberan su agente transmisor a la hendidura sináptica. La cantidad de transmisor liberado está directamente relacionado con la cantidad de calcio que entra en el terminal.

La acción de un neurotransmisor está determinada por su receptor postsináptico (p. 627)

Los *receptores* son proteínas complejas con: 1) un *dominio de unión* que se prolonga dentro de la hendidura sináptica, y 2) un *ionóforo* que atraviesa la membrana hasta el interior de la estructura postsináptica. El ionóforo puede ser un canal iónico específico para determinados iones, o puede formar un «segundo mensajero» activador. En ambos casos, los receptores están ligados a canales de *apertura por el ligando.*

- Los *canales iónicos de apertura por el ligando* pueden ser *catiónicos,* por los que pasan iones sodio, potasio o calcio; o *aniónicos,* por los que pasan principalmente iones cloruro.
- En general, los canales de apertura por el ligando que permiten la entrada de sodio en la neurona postsináptica son *excitadores*, mientras que los canales que permiten la entrada de cloruro (o la salida de potasio) son *inhibidores.* Los canales se abren y cierran en fracciones de un milisegundo y, por ello, estos mecanismos proporcionan una interacción muy rápida entre neuronas.
- Los *activadores de segundo mensajero* son principalmente *proteínas-G* unidas a una porción del receptor que sobresale en el elemento postsináptico. Cuando se activa el receptor, se libera una porción de la proteína-G y se mueve dentro del citoplasma de la neurona postsináptica (como un «segundo mensajero»), donde realiza una de las cuatro actividades posibles: a) abre un canal de membrana específico para iones como el sodio o el potasio, y lo mantiene abierto un período de tiempo mayor que el generalmente observado con un canal de entrada típico; b) activa el AMP cíclico o el GMP cíclico, que estimulan la maquinaria específica de la neurona; c) activa enzimas que inician reacciones bioquímicas en la neurona postsináptica, o d) activa la transcripción de un gen y la síntesis de proteínas que pueden alterar el metabo-

lismo o la morfología de la célula. Cada una de estas actividades está especialmente bien adecuada para la inducción de cambios a largo plazo de la excitabilidad, la bioquímica o la actividad funcional de la neurona postsináptica.

Sustancias químicas que funcionan como neurotransmisores (p. 629)

Hasta el momento, se han identificado más de 50 sustancias que cumplan los criterios de neurotransmisores. Estas sustancias se pueden dividir principalmente en dos grupos: *transmisores pequeños* y *péptidos neuroactivos*.

Los transmisores pequeños y de acción rápida se pueden sintetizar y almacenarse dentro de las vesículas sinápticas del terminal axónico. El efecto de estos agentes en la membrana postsináptica es de breve duración (1 milisegundo o menos), y generalmente abren o cierran un canal iónico. En algunos casos los agentes de pequeño tamaño pueden estimular enzimas activadas por el receptor y alterar el metabolismo de la neurona postsináptica. Las vesículas sinápticas utilizadas por estos neurotransmisores se *reciclan* en el terminal axónico; esto es, se fusionan con la membrana presináptica cerca del lugar activo sináptico, y las nuevas vesículas formadas se liberan desde la membrana más periférica del terminal axónico y posteriormente se rellenan con el agente transmisor. Una de las moléculas pequeñas transmisoras típicas es la *acetilcolina.* Esta se sintetiza a partir de la acetilcoenzima A y la colina, en presencia de la enzima *acetiltransferasa de colina.* La última sustancia se sintetiza en el soma y se libera en los botones sinápticos mediante mecanismos de transporte axónicos. Cuando la acetilcolina se libera desde las vesículas en la hendidura sináptica, se une a los receptores de la membrana postsináptica. En unos milisegundos se rompe en acetato y colina por la enzima *acetilcolinesterasa,* que también se encuentra en la hendidura sináptica. Como regla general, las moléculas pequeñas transmisoras son rápidamente inactivadas inmediatamente después de unirse a su receptor. En este ejemplo, la colina es transportada activamente al interior del botón sináptico para su posterior reutilización en la síntesis de acetilcolina.

Los neuropéptidos forman el segundo grupo de agentes transmisores y, generalmente, se sintetizan en el soma como componentes integrales de grandes proteínas. En el cuerpo celular, estas grandes moléculas se escinden y almacenan en vesículas del aparato de Golgi, como un agente peptidérgico activo o como un precursor de la sustancia neuroactiva. Las vesículas se llevan a los terminales axónicos y el transmisor se libera en la hendidura sináptica, como ya se describió anteriormente. No obstante, las cantidades del péptido neuroactivo que generalmente se liberan, son pequeñas en comparación con los transmisores de molécula pequeña, y sus

vesículas no parecen reciclarse. Una característica importante de los neuropéptidos es que su actividad es más duradera que la de los agentes de tamaño pequeño. Los péptidos pueden alterar la función del canal iónico y modificar el metabolismo celular o la expresión génica, y estas acciones pueden mantenerse durante minutos, horas, días e incluso más tiempo.

En la mayoría de los casos, las neuronas utilizan solamente un agente neurotransmisor. Sin embargo, se han citado ejemplos en los que en un único botón sináptico se han *localizado* una sustancia de tamaño pequeño y un neuropéptido. Queda por establecer cómo la neurona podría coordinar el uso de las dos sustancias.

Ciertos fenómenos eléctricos son característicos de las ***interacciones sinápticas excitadoras*** (p. 631)

- La membrana neuronal exhibe un *potencial de reposo* de unos −65 milivoltios. El desplazamiento de este potencial hacia un valor más positivo (despolarización) hace más excitable a la célula, mientras que un desplazamiento hacia un valor más negativo (hiperpolarización) la hace menos excitable.
- En reposo, las concentraciones de iones presentes en el exterior e interior de la membrana celular son diferentes. La concentración de sodio extracelular es mucho más elevada que la concentración intracelular, mientras que sucede lo contrario para el potasio. La distribución de iones cloruro es similar a la de sodio aunque su gradiente de concentración es menor que el del sodio.
- Recordemos que el potencial de Nernst para un ion es el potencial eléctrico que se opone al desplazamiento de ese ion a favor de su gradiente de concentración.

  Potencial de Nernst (en milivoltios)

  $$= \pm 61 \times \log \frac{(\text{concentración del ion } \textit{en el interior})}{(\text{concentración del ion } \textit{en el exterior})}$$

  El potencial de Nernst para el sodio es de + 61 milivoltios. Puesto que el potencial de membrana en reposo es aproximadamente de −65 milivoltios, se podría esperar que en reposo el sodio se desplazara hacia el interior de la célula. Sin embargo, no puede moverse hacia el interior porque los canales del sodio con apertura de voltaje, están cerrados. Una pequeña cantidad de sodio «gotea» hacia el interior, mientras que el potasio «gotea» hacia el exterior; pero la bomba sodio/potasio intercambia los iones sodio por los iones potasio y el sodio pasa al exterior y el potasio retorna a la célula; de esta manera se mantiene el potencial de reposo.
- La membrana neuronal en reposo se mantiene alrededor de −65 mV porque es mucho más permeable a los iones *potasio* que a los iones sodio. Como consecuencia de ello, los iones

potasio cargados positivamente salen de la célula, dejando detrás iones cargados negativamente y el interior de la célula se carga negativamente respecto al medio extracelular. El interior del soma (y de las dendritas) consiste en un medio líquido muy conductor y, esencialmente, sin resistencia eléctrica. Por tanto, los cambios de potencial eléctrico que suceden en una parte de la célula pueden extenderse fácilmente a través de la neurona.

- Cuando en la membrana postsináptica una interacción transmisor-receptor da lugar a la apertura de *canales de sodio de apertura por el ligando*, el sodio entra en la neurona postsináptica y el potencial de membrana se despolariza hacia el potencial de Nernst para el sodio (+ 61 mV). Este potencial local nuevo más positivo se denomina *potencial postsináptico excitador* (EPSP). Si el potencial de membrana de la neurona postsináptica sube por encima del *umbral* en el segmento inicial axónico, se genera un potencial de acción. Se dice que el potencial de acción se inicia en el segmento inicial axónico, porque esta región contiene aproximadamente siete veces más canales de membrana con apertura de voltaje que otra parte de la neurona. En la mayor parte de los casos, se requiere la descarga simultánea de *muchos* terminales axónicos para llevar al umbral a la neurona postsináptica. A esto se denomina *sumación*, concepto que se tratará más adelante.

Ciertos fenómenos eléctricos son característicos de las ***interacciones sinápticas inhibidoras*** (p. 634)

- Los neurotransmisores que abren selectivamente los *canales de cloruro con apertura de voltaje* son la base para la producción de un *potencial inhibitorio postsináptico (IPSP).*
- El potencial de Nernst del cloruro es de −70 milivoltios. En general, este es más negativo que el potencial de reposo de la membrana postsinática neuronal y, como consecuencia, los iones cloruro entran en la célula, el potencial de membrana se hace más negativo (hiperpolarizado) y la célula es menos excitable (inhibida). De forma parecida, si un transmisor abre selectivamente los canales de potasio, los iones potasio cargados positivamente podrían salir de la célula, haciendo el interior más negativo.
- Otro mecanismo inhibidor implica el «cortocircuito» o desvío del potencial de membrana. En algunas neuronas el potencial de membrana en reposo está muy próximo al potencial de Nernst para el cloruro, y así, cuando los canales del cloruro se abren no hay un movimiento *neto* hacia dentro o hacia fuera de los iones de cloruro. En cambio, estos iones se mueven de manera rápida en ambas direcciones, y si aparece un EPSP inducido por el sodio, el flujo de iones cloruro atraviesa los canales de cloruro abiertos, de manera que puede aparecer un flujo suplementario de sodio (5-20 veces mayor

de lo normal) para alejar a la membrana del potencial de Nernst del cloruro. Esto hace a la célula menos excitable durante el período de flujo de los iones cloruro.

Los EPSPs e IPSPs se suman en el tiempo y el espacio (p. 635)

- La *sumación temporal:* sucede cuando un segundo potencial postsináptico (excitador o inhibidor) llega antes de que la membrana haya retornado a su nivel de reposo. Puesto que un potencial postsináptico típico puede durar cerca de 15 milisegundos, y los canales iónicos están abiertos alrededor de 1 milisegundo (o menos), por lo general hay tiempo suficiente para que se abran varios canales, como ocurre en el curso de un único potencial postsináptico. Los efectos de estos dos potenciales son aditivos (se suman en el tiempo).
- La *sumación espacial*: sucede cuando un número de terminales axónicos de la superficie de una neurona se activan simultáneamente. Sus efectos conjuntos se suman, y el potencial postsináptico combinado es mayor que cualquiera de los individuales. En general, la magnitud de un EPSP debería ser de 0.5 a 1 milivoltio, muy lejos de los 10 a 20 milivoltios que normalmente se requieren para alcanzar el umbral. La sumación espacial permite la combinación de EPSP para sobrepasar el umbral.
- En un momento dado, una neurona combina los efectos de *todos* los EPSPs e IPSPs que suceden en su superficie. En consecuencia, la neurona sináptica podría ser: a) más excitable e incrementar su tasa de descarga, o b) ser menos excitable y disminuir su nivel de descarga.

Las dendritas ejercen funciones especiales en la excitación e inhibición de las neuronas (p. 635)

Puesto que la superficie dendrítica constituye una gran parte de la superficie total de la neurona, se calcula que el 80-95 % de todos los botones sinápticos terminan en elementos dendríticos. Las dendritas contienen en la superficie de su membrana un número relativamente pequeño de canales iónicos con apertura de voltaje y, por lo tanto, no son aptas para *propagar* los potenciales de acción. Sin embargo, pueden soportar la propagación de la corriente eléctrica por *conducción electrónica*, pero este modo de transmisión está sujeto a pérdidas en el tiempo y en el espacio. Los potenciales postsinápticos excitadores (o inhibidores) que aparecen en puntos distales del árbol dendrítico pueden decrecer hasta un nivel muy bajo en el momento en que alcanzan el segmento inicial del axón y el soma, y la corriente es insuficiente para llevar a la neurona al umbral de excitación. Al contrario, las sinapsis en dendritas o somas

próximos tienen más influencia sobre la iniciación de potenciales de acción porque sencillamente están más próximos al segmento inicial del axón, y los potenciales sinápticos no disminuirán por debajo del umbral.

Velocidad de descarga de una neurona: Relación con su estado de excitación (p. 636)

Son muchos los factores que contribuyen a la determinación del umbral de descarga, y esta característica funcional varía ampliamente entre las neuronas. Algunas neuronas son esencialmente más excitables que otras; por ejemplo, las hay que necesitan menos corriente para alcanzar el umbral, mientras que otras una vez alcanzado el umbral descargan a un ritmo más rápido. La velocidad de descarga de una neurona está directamente relacionada con el grado en el que se sobrepasa el umbral; cuanto más por encima del umbral mayor será el ritmo de descarga, aunque hay un límite superior.

■ LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA MUESTRA CARACTERÍSTICAS ESPECIALES (p. 637)

- Cuando las sinapsis se estimulan repetidamente a un ritmo rápido, la respuesta de la neurona postsináptica disminuye con el tiempo, y se dice que la sinapsis está *fatigada***.** Esta respuesta disminuida se produce principalmente por un aumento de calcio en el botón sináptico y por una impotencia para reponer rápidamente el agente neurotransmisor.
- Cuando se aplica una estimulación repetitiva (tetánica) a una sinápsis excitadora y es seguida por un breve período de descanso, la activación subsiguiente de esa sinapsis puede requerir menos corriente y producir una respuesta aumentada, que se llama *facilitación postetánica.*
- El pH del medio sináptico extracelular influye en la excitabilidad de la función sináptica. Los valores más ácidos *aumentan* la excitabilidad, mientras que los niveles más alcalinos *disminuyen* la actividad sináptica.
- Una *disminución* en el suministro de oxígeno disminuye la actividad sináptica.
- Los efectos de los fármacos y los agentes químicos sobre la excitabilidad neuronal son diversos, complejos y variables. Por ejemplo, la cafeína aumenta la excitabilidad de muchas neuronas, mientras que la estricnina indirectamente aumenta la actividad de las neuronas por inhibición de ciertas poblaciones de interneuronas inhibidoras.
- El paso de la corriente a través de una sinápsis requiere una cierta cantidad de tiempo que varía de un grupo de neuronas a otro. A esto se denomina *retraso sináptico*, y está influido

por el tiempo: 1) requerido para liberar el transmisor; 2) necesario para que el transmisor difunda a través de la hendidura sináptica; 3) requerido para la unión transmisor-receptor; 4) que necesita el receptor para llevar a cabo su acción, y 5) requerido para que los iones difundan dentro de la célula postsináptica y alteren el potencial de membrana.

46

Receptores sensitivos. Circuitos neuronales para el procesamiento de la información

RECEPTORES SENSITIVOS (p. 641)

Cinco tipos básicos de receptores sensitivos

- *Mecanorreceptores*: detectan deformaciones físicas de la membrana del receptor o del tejido que rodea directamente al receptor.
- *Termorreceptores*: detectan cambios (frío o calor) de la temperatura del receptor.
- *Nociceptores*: detectan la presencia de daños físicos o químicos en el receptor o en el tejido que lo rodea directamente.
- *Fotorreceptores*: (electromagnético) detectan luz (fotones) que chocan con la retina.
- *Quimiorreceptores*: son los responsables del gusto y del olfato, de las concentraciones sanguíneas de O_2 y CO_2 y de la osmolalidad de los líquidos tisulares.

Los receptores sensitivos son muy sensibles a un tipo particular de estímulo (modalidad): el principio de «la línea marcada». Una vez activado, un receptor inicia los potenciales de acción en su fibra sensitiva asociada, que entonces conduce estos impulsos hacia la médula espinal a modo de una «línea marcada» a través del nervio periférico. Estos impulsos o potenciales de acción son semejantes en todas las fibras sensitivas. Éstas pueden manifestar diferencias cualitativas de amplitud o frecuencia, pero un potencial de acción iniciado por un estímulo doloroso no se percibe como discernible de manera única de un potencial de acción iniciado por cualquier otro receptor o *modalidad sensitiva*.

Lo que nos permite diferenciar un tipo de sensación de otro es localizar dónde se dirigen o terminan las fibras en el sistema nervioso. Cada fibra o conjunto de neuronas unidas por fibras sensitivas relacionadas se conoce como una «línea marcada». Por ejemplo, los potenciales de acción que se transmiten a lo largo de las fibras y neuronas que comprenden el *sistema anterolateral* (tracto espinotalámico) se perciben como dolor,

mientras que los potenciales de acción que se transmiten por el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial se diferencian como tacto o presión.

■ TRANSDUCCIÓN DE LOS ESTÍMULOS SENSITIVOS EN IMPULSOS NERVIOSOS (p. 643)

Los receptores transducen un estímulo físico-químico en un impulso nervioso. Cuando el receptor se activa por el estímulo adecuado, se genera en él una corriente local que se conoce como un potencial receptor. No importa que el estímulo sea mecánico, químico o físico (calor, frío, luz), el proceso de transducción se produce por un cambio de la permeabilidad iónica de la membrana del receptor y en consecuencia un cambio de la diferencia de potencial a través de la membrana. La amplitud máxima del potencial del receptor, de unos 100 milivoltios, se consigue cuando la permeabilidad de la membrana para el sodio está a su máximo nivel.

La fibra sensitiva unida a cada receptor muestra un «fenómeno umbral». Solamente cuando el potencial receptor excede de un valor dado (umbral) se inicia en la fibra un potencial de acción autopropagador. El potencial receptor es un potencial gradual, lo que significa que podrá disminuir en tiempo y en espacio.

El potencial del receptor es proporcional a la intensidad del estímulo. A medida que aumenta la intensidad del estímulo los potenciales de acción que se producen por lo general aumentan en *frecuencia*. La amplitud del potencial del receptor puede realmente variar con un cambio de intensidad relativamente pequeño, pero después con un estímulo de mayor intensidad aumentará solo mínimamente.

Pasado un tiempo los receptores senstivos se adaptan a su estímulo tanto parcial como totalmente. Esta adaptación ocurre por uno o dos mecanismos diferentes. Primero, las propiedades fisicoquímicas del receptor pueden alterarse por el estímulo; por ejemplo, cuando un corpúsculo de Pacini se deforma inicialmente (y aumentada su permeabilidad de membrana), el líquido del interior de sus laminillas concéntricas se redistribuye con la presión. Esta redistribución se refleja como una disminución de la permeabilidad de la membrana, y el potencial receptor disminuye o se adapta. Segundo, puede suceder un proceso de *acomodación* en la propia fibra sensitiva. Aunque poco conocido, pasado cierto tiempo este proceso puede implicar una «inactivación» gradual de los canales de sodio.

Los receptores se clasifican en receptores de adaptación lenta o de adaptación rápida. Los *receptores de adaptación lenta* continúan transmitiendo señales con poco cambio en la frecuencia mientras el estímulo está presente. Por esta razón se llaman «receptores tónicos» y son aptos para fuertes estímulos señal durante períodos de tiempo largos. Algunos ejemplos son los husos musculares, los órganos de Golgi del

tendón, los receptores del dolor, los barorreceptores y los quimiorreceptores. Los *receptores de adaptación rápida* se activan solamente cuando cambia la intensidad del estímulo. Por ello, estos receptores se denominan «receptores de velocidad» o «detectores de movimiento». Los corpúsculos de Pacini son un buen ejemplo de receptores de esta última categoría, junto con los receptores de los conductos semicirculares y los receptores de las articulaciones (propiorreceptores).

■

CLASIFICACIÓN FISIOLÓGICA DE LOS RECEPTORES (p. 646)

Se han ideado dos esquemas diferentes para clasificar toda la serie de fibras nerviosas periféricas:

- En el esquema más general, todas las fibras nerviosas periféricas se dividen en los tipos A y C, con el tipo A subdividido en cuatro categorías (Fig. 46-1). Este esquema se basa en el diámetro y en la velocidad de conducción de cada fibra, siendo el Tipo Aα la variedad de mayor tamaño y de conducción más rápida.
- Un segundo esquema, ideado principalmente por los neurofisiólogos de la sensibilidad, distinguen cinco categorías principales que están también basadas en el diámetro de las fibras y en la velocidad de conducción.

Intensidad de un estímulo (p. 646)

En las fibras sensitivas la intensidad se representa utilizando las características de sumación espacial y temporal. Un tronco nervioso sensitivo único de un nervio periférico generalmente contiene varias fibras, cada una de las cuales está relacionada con un número variable de receptores (más de un centenar en las terminaciones nerviosas de la piel) en su extremo distal. La suma de todos los receptores y de las fibras relacionadas con un único nervio definen el *campo receptor* de ese nervio. Un estímulo intenso que se extienda por todo el campo receptor activará todas las fibras del tronco nervioso sensitivo, mientras que un estímulo menos intenso activará proporcionalmente menos fibras.

Se han descrito distintas gradaciones de intensidad de estímulo por implicar a un número variable de fibras «paralelas» de un mismo nervio (sumación espacial), o por cambios de la frecuencia de los impulsos que viajen por una sola fibra (sumación temporal).

■

TRANSMISIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES EN LAS AGRUPACIONES NEURONALES (p. 647)

Cualquier agregado de neuronas, como las de la corteza cerebral, el tálamo o un núcleo individual del tálamo, puede deno-

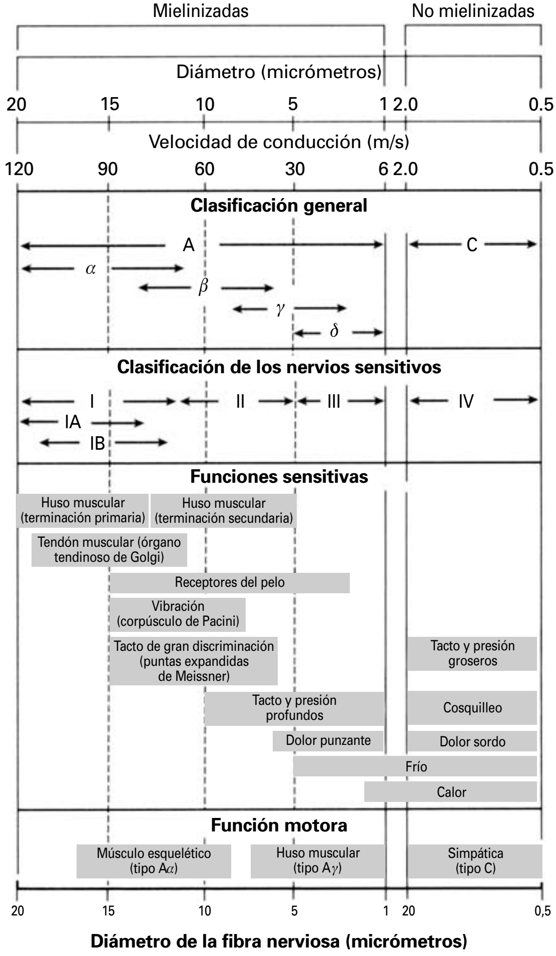


Figura 46-1. Clasificación fisiológica y funciones de las fibras nerviosas.

minarse una *agrupación neuronal.* Generalmente, cada agrupación neuronal tiene un conjunto de varias entradas (aferentes), su *campo receptor*, y una o varias «dianas» en las que se proyecta a través de un conjunto organizado de axones eferentes.

Los sistemas aferentes pueden proporcionar tanto una *estimulación umbral* como una *estimulación subumbral* a la agrupación neuronal. La estimulación umbral, obviamente elevará el potencial de membrana por encima de niveles superiores de descarga en varias células y generarán potenciales de acción. En otras, el potencial de membrana puede ser ligera-

mente despolarizado pero no lo suficiente como para alcanzar el umbral (subumbral). Estas células se dicen que son *facilitadas*, esto es, son más excitables porque los EPSP menores de lo normal darán a la célula el umbral y dispararán los potenciales de acción.

La *divergencia* de señales aferentes es una característica común de algunas agrupaciones neuronales. Esta divergencia puede adquirir una de dos formas diferentes. En un mecanismo de *amplificación*, una fibra aferente puede ramificarse para contactar con muchas neuronas de la agrupación y luego estas células postsinápticas se proyectan a su vez de manera unificada hacia uno o un número restringido de objetivos. En otra forma de divergencia, las neuronas activadas de la agrupación se proyectan hacia múltiples objetivos no relacionados.

Las agrupaciones neuronales pueden utilizar el mecanismo de *convergencia* para el procesamiento. Las señales múltiples procedentes de un sistema aferente único pueden terminar en una sola neurona de la agrupación. De otra manera, la convergencia puede producirse cuando las señales aferentes que alcanzan una única neurona de la agrupación proceden de muchas fuentes.

En el lado aferente, una única neurona o una agrupación de neuronas pueden dar lugar a señales de salida inhibidoras y excitadoras. Un único axón eferente puede proporcionar una señal excitadora a una neurona de la agrupación próxima (postsináptica), que es una neurona excitadora (relevo), o puede hacer sinapsis con una interneurona inhibidora de la agrupación contigua, que luego podría inhibir neuronas excitadoras de la agrupación postsináptica. A esto se llama *inhibición recíproca*.

El procesamiento de la señal en las agrupaciones neuronales puede emplear *circuitos reverberantes* u *oscilantes*. En estos circuitos, los axones de salida de la agrupación de neuronas dan lugar a ramas colaterales que hacen sinapsis con las interneuronas *excitadoras* que se encuentran *dentro* de la agrupación. Estas interneuronas excitadoras proporciona una retroacción a las mismas neuronas eferentes de la reserva, conduciendo así a una secuencia autopropagadora de señales. Los EPSP producidos por las interneuronas excitadoras pueden ser facilitadores o pueden estimular las descargas por la agrupación de neuronas eferentes. La última situación es el sustrato para un grupo de células neuronales que emiten una *serie continua* de señales eferentes. Algunas agrupaciones neuronales generan una *señal de salida rítmica,* por ejemplo, los centros repiratorios de la formación reticular medular. Esta función utiliza un circuito reverberante.

Conectividad amplia y diversa en el sistema nervioso (p. 652)

Estos factores pueden producir *inestabilidad funcional* en el cerebro cuando operan erróneamente. Uno de los ejem-

plos más evidentes de esta inestabilidad es una *convulsión epiléptica.* El sistema nervioso utiliza dos mecanismos para combatir la inestabilidad funcional.

- El más destacado de estos mecanismos es la *retroinhibición*. En este circuito, la señal de salida de una agrupación de neuronas activa las *interneuronas inhibidoras* localizadas dentro de la agrupación, y entonces estas células proporcionan una retroacción inhibidora a las principales neuronas eferentes de la agrupación. Un circuito así forma un «freno» regulado internamente en la salida de la agrupación. Cuando el freno falla, como ocurre en una convulsión, la salida de la agrupación descarga de forma incontrolada.
- El segundo método utilizado para limitar la inestabilidad se llama *fatiga sináptica*. La base real de esta característica no se conoce bien. Puede tener una base molecular, como es una disminución en la captura o utilización del calcio, o puede estar relacionada con un cambio de la sensibilidad receptora a más largo plazo implicando la sucesión de un número de receptores (sensibilidad) de regulación ascendente o descendente, que se sabe que ocurre en el cerebro.

47

Sensaciones somáticas

I. Organización general; los sentidos del tacto y de la posición

Los sentidos somáticos se pueden dividir en tres componentes principales:

1. *Mecanorrecepción*: incluye tanto las sensaciones táctiles como de posición (propioceptivas).
2. *Termorrecepción:* detecta aumentos o descensos de la temperatura.
3. *Nocicepción:* detecta daños en los tejidos o la liberación de moléculas específicas mediadoras del dolor.

Las modalidades sensitivas emplazadas en el sistema sensitivo somático incluyen el tacto discriminativo (localizado con precisión), tacto imperfecto (localizado deficientemente), presión, vibración, y los sentidos denominados colectivamente *propiorrecepción,* relacionados con la posición estática del cuerpo y el movimiento del mismo. Las sensaciones *exteropceptivas* son aquellas que se originan por estimulación de estructuras de la superficie del cuerpo, tanto de la piel y de los tejidos subcutáneos, como de estructuras más profundas como los músculos, las fascias y los tendones. En contraposición, las señales sensitivas que se originan en los órganos internos (estructuras derivadas del endodermo) se llaman sensaciones *viscerales.*

■ DETECCIÓN Y TRANSMISIÓN DE LAS SENSACIONES TÁCTILES (p. 655)

Aunque el tacto, la presión y la vibración se clasifican con frecuencia como sensaciones diferentes y separadas, cada una de ellas se detecta por la misma categoría de receptores táctiles: los *mecanorreceptores.* Al menos se han clasificado como receptores *táctiles* seis tipos diferentes de mecanorreceptores:

- *Terminaciones nerviosas libres:* se encuentran en un número variable en todas las áreas de la piel así como en la córnea del ojo.
- *Corpúsculo de Meissner*: es un receptor encapsulado de adaptación rápida que se encuentra en las áreas de la piel

desprovistas de pelo (lampiñas), como los extremos de los dedos y labios, áreas que son particularmente sensibles incluso a las estimulaciones táctiles más ligeras.

- *Discos de Merkel* (conocidos como receptores de puntas expandidas): se encuentran en piel lampiña, pero también aparecen en una moderada cantidad en superficies pilosas de la piel. Estos receptores son de adaptación relativamente lenta y nos mantienen informados de las señales de contacto continuo producido por los objetos aplicados contra la piel.
- *Órganos terminales del pelo* (terminaciones peritricas): están entrelazados en la base de cada pelo de la superficie corporal. Se adaptan rápidamente y detectan los movimientos de los objetos situados sobre la superficie cutánea que desplazan a los pelos.
- *Órganos terminales de Ruffini*: son terminaciones encapsuladas localizadas en la piel y los tejidos profundos, así como en las cápsulas de las articulaciones. Muestran una escasa adaptación y por eso son importantes para las señales continuas de tacto y presión aplicadas en la piel o el movimiento alrededor de las articulaciones, lugares donde se encuentran.
- *Corpúsculos de Pacini*: presentes en la piel y los tejidos profundos como las fascias. Se adaptan muy rápidamente, y se cree que son especialmente importantes para detectar vibraciones u otros cambios rápidos del estado mecánico de los tejidos.

La mayoría de estas categorías de receptores táctiles transmiten señales por fibras mielinizadas relativamente gruesas que tienen una velocidad de conducción rápida. En cambio, las terminaciones nerviosas libres están ligadas a pequeñas fibras mielinizadas y fibras de tipo C no mielinizadas de conducción relativamente lenta.

Cada receptor táctil participa también en la detección de vibraciones. Los corpúsculos de Pacini detectan los estímulos vibratorios más rápidos (30 a 800 ciclos por segundo) y se encuentran unidos a las grandes fibras mielinizadas de conducción rápida. Las vibraciones de baja frecuencia (de hasta 80 ciclos por segundo) estimulan a los corpúsculos de Meissner y a otros receptores táctiles, que generalmente transmiten a velocidades de conducción relativamente lentas y se adaptan más lentamente que los corpúsculos de Pacini.

La sensación de cosquilleo y picor está relacionado con las terminaciones nerviosas libres de adaptación rápida que se encuentran en las capas superficiales de la piel y que transmiten principalmente sobre las fibras de tipo C. La función de esta modalidad sensitiva es, supuestamente, llamar la atención sobre las irritaciones ligeras de la piel y que se pueden aliviar con el movimiento o rascado, un estímulo que se manifiesta para contrarrestar la sensación de picor.

■
VÍAS DE LA SENSIBILIDAD SOMÁTICA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (p. 657)

Las principales vías para la transmisión de señales de sensibilidad somática son *el sistema columna dorsal - lemnisco medial* y *el sistema anterolateral*. Con unas pocas excepciones, la información sensitiva llevada por las fibras nerviosas desde la superficie del cuerpo (excluyendo la cara) entran en la médula espinal a través de las astas dorsales. Una vez en el sistema nervioso central, las señales se separan en una de las dos vías. Las señales que se originan en los termorreceptores y nociceptores se procesan a lo largo del sistema enterolateral, y serán descritas en el Capítulo 48. Las señales que surgen de los mecanorreceptores se transmiten al sistema columna dorsal-lemnisco medial (DC-ML). Estas modalidades incluyen el tacto discriminativo, la vibración y la propiocepción. De manera semejante, la información de la sensibilidad somática de la cara se transmite principalmente por las ramas del nervio trigémino. Cuando estas fibras entran en el tronco encefálico, también se dividen en dos vías: una especializada para procesar el dolor, la temperatura y el tacto grosero, y otra que lleva el tacto discriminativo, la vibración y la propiocepción.

■
TRANSMISIÓN POR EL SISTEMA COLUMNA DORSAL-LEMNISCO MEDIAL (p. 658)

La *anatomía* del sistema columna dorsal-lemnisco medial se caracteriza por el alto grado de organización somatotópica (espacial):

Neuronas sensitivas primarias. Las prolongaciones centrales de las neuronas sensitivas primarias de las raíces ganglionares dorsales, que penetran en la médula a través de la división mediana de la zona de entrada de la raíz dorsal, son las mayores fibras mielínicas que transportan señales relacionadas con el tacto discriminatorio, las vibraciones y la propiocepción. Al entrar en la médula, algunas de estas fibras hacen sinapsis locales en la sustancia gris, mientras que muchas simplemente pasan al interior de la columna dorsal y ascienden sin hacer sinapsis hasta que alcanzan los *núcleos de la columna dorsal* en la médula caudal. Aquí, las fibras que llevan la información procedente de las extremidades inferiores hacen sinapsis en el núcleo grácil, mientras que las de las extremidades superiores terminan en el núcleo cuneiforme.

Núcleos de la columna dorsal. En los núcleos grácil y cuneiforme los axones de las células forman el *lemnisco medial,* que cruza la línea media en la médula caudal como la decusación sensitiva. Este haz de fibras continúa rostralmente hacia

el tálamo, donde los axones terminan en el complejo ventrobasal, principalmente el núcleo posterior ventrolateral (VPL). Los axones de las neuronas del VPL entran en la rama posterior de la cápsula interna y se dirigen hacia la *corteza de la sensibilidad somática primaria* (SI) en la circunvolución poscentral.

La vía lemniscal medial. Las fibras del sistema CD-ML muestran un grado elevado de organización somatotópica (*orientación espacial*). Las fibras que llevan las señales desde las extremidades inferiores pasan hacia arriba a través de las porciones internas de la columna dorsal, terminan en el núcleo grácil, y forman la porción lateral y ventral del lemnisco medial. Ocasionalmente terminan lateralmente en el VPL; aquí, las neuronas se dirigen hacia la parte más interna del SI, en la pared interna de la hemisfera. La información de las extremidades superiores se transmite a la parte lateral de la columna dorsal, termina en el núcleo cuneiforme y entra en las porciones dorsal y medial del lemnisco medial. Estas fibras hacen sinapsis en la parte interna del VPL y finalmente alcanzan el brazo del territorio del SI en el hemisferio contralateral de la superficie corporal, donde realmente se originan las señales. En todo el sistema hay una relación punto a punto entre el origen en la periferia y la terminación en el SI.

Señales de sensibilidad somática procedentes de la cara. Las señales de sensibilidad somática que provienen de la cara se transmiten por el nervio trigémino y entran en el tronco encefálico a nivel de la protuberancia media, en donde las fibras sensitivas primarias terminan en el núcleo sensitivo principal del trigémino. Desde aquí, los axones atraviesan la línea media y se dirigen rostralmente, adyacentes al lemnisco medial; finalmente terminan medialmente en una porción del complejo ventrobasal, el núcleo posteromedial ventral (VPM). Este sistema de fibras es comparable al sistema de las DC-ML y transmiten desde la cara informaciones de sensibilidad somática parecidas.

Áreas de sensibilidad somática de la corteza cerebral. La circunvalación poscentral comprende la corteza de sensibilidad somática primaria, que se corresponde con las áreas de Brodmann 3, 1, y 2. La segunda área somatosensorial (SII) es bastante menor que la SI y queda localizada justo detrás de la región posterior de la región rostral de la SI, bordeando la cisura lateral. Dentro de SI se mantiene la separación de las partes del cuerpo, de manera que la región rostral se sitúa ventralmente cerca de la cisura lateral, la extremidad superior se prolonga por la parte medial y dorsal de la región rostral y se extiende hacia la convexidad del hemisferio, y la extremidad inferior se extiende por la superficie media del hemisferio. En efecto, en las áreas 3, 1 y 2 hay una representación completa de las distintas partes del cuerpo. Dentro de cada una de estas representaciones del cuerpo, hay un volumen *desigual* de cor-

teza dedicado a cada parte del cuerpo. Las superficies del cuerpo con gran densidad de receptores sensitivos están representadas en la corteza por áreas mayores que las que tienen una densidad de receptores relativamente menor.

Anatomía funcional de la corteza de la sensibilidad somática primaria

- Contiene seis capas celulares diferentes distribuidas horizontalmente, numeradas de la I a la VI y comenzando con la capa I en la superficie cortical. La capa más característica es la IV, ya que recibe importantes prolongaciones desde VPL y VPM del tálamo ventrobasal. Desde aquí, la información se distribuye dorsalmente en las capas I a III y ventralmente a las capas V y VI.
- Contiene enormes cantidades de columnas de neuronas que se disponen verticalmente y se extienden por las seis capas. Son columnas cuyo espesor oscila entre 0.3 a 0.5 milímetros, que están definidas *funcionalmente*, y que se estima que cada una contiene alrededor de 10 000 neuronas. En la parte más anterior del área 3 de la SI, la distribución de las columnas verticales atañen a los aferentes musculares, mientras que a la parte posterior del área 3 llegan las prolongaciones cutáneas. A las columnas verticales del área 1 llegan prolongaciones cutáneas adicionales, mientras que el área 2 está relacionada con la presión y propiocepción.

Las funciones de las áreas de sensibilidad somática *primaria* y de *asociación* se pueden deducir a partir de los estudios en pacientes con lesiones en estas áreas:

- Como consecuencia de las lesiones que afectan a la *corteza de la sensibilidad somática primaria* se produce: 1) incapacidad para localizar con precisión los estímulos cutáneos de la superficie corporal; se puede retener cierta capacidad para localizar esas sensaciones groseras; 2) incapacidad para juzgar el grado de presión, o el peso de los objetos que contactan con la piel, y 3) incapacidad de identificar objetos por el tacto o la textura (*astereognosis).*
- Las lesiones que implican a las áreas de Brodmann 5 y 7 dañarán la *corteza de asociación para las sensaciones somáticas.* Los síntomas y signos más comunes incluyen: 1) incapacidad para reconocer objetos que tienen una forma o textura relativamente compleja cuando se palpan con la mano del lado contrario del cuerpo; 2) pérdida de la percepción de la parte contralateral del cuerpo (*hemineglecta)* (este síntoma es más agudo con la lesión del lóbulo parietal no dominante), y 3) cuando el paciente siente un objeto solamente podrán explorar el lado que es ipsilateral a su lesión e ignora el lado controlateral (*amorfosíntesis*).

Características de la transmisión y el procesamiento de las señales en el sistema columna dorsal-lemnisco medial (p. 663)

El *campo receptor* de una neurona cortical SI está determinado por la combinación de las neuronas primarias sensitivas, de las neuronas nucleares de la columna dorsal y de las neuronas talámicas que proporcionan prolongaciones aferentes a esa neurona SI.

Para analizar el sistema DC-ML se utiliza la discriminación de dos puntos. Este método se utiliza frecuentemente para determinar la capacidad individual para distinguir dos estímulos cutáneos aplicados simultáneamente como dos «puntos» separados (*discriminación de dos puntos*). Esta capacidad varía sustancialmente en la superficie del cuerpo. En los extremos de los dedos y labios la estimulación de dos puntos que distan entre sí tan sólo 1 a 2 mm puede percibirse como puntos separados, mientras que en la espalda los dos puntos deben estar separados al menos entre 30 y 70 mm. Esta función depende de los elementos de elaboración central en la vía DC-ML para reconocer que las dos señales excitadoras generadas periféricamente están separadas y no superpuestas.

La *inhibición lateral* es un mecanismo que utiliza el sistema nervioso para «acentuar» la transmisión de la señal. Este proceso utiliza la inhibición de la llegada de estímulos desde la porción periférica de un campo receptor para definir mejor los límites de la zona excitada. En el sistema DC-ML, la inhibición lateral tiene lugar a nivel de los núcleos de la columna dorsal y en los núcleos talámicos.

El sistema DC-ML es particularmente eficaz en la detección de los estímulos de las *sensaciones que cambian rápidamente* y las *repetitivas,* y es la base para las *sensaciones vibratorias.* Esta capacidad reside en los corpúsculos de Pacini, de adaptación rápida, que pueden detectar vibraciones de hasta 700 ciclos por segundo, y en los corpúsculos de Meissner, que detectan frecuencias algo más bajas de 200 ciclos por segundo e inferiores.

El conocimiento de la posición del cuerpo o de los movimientos del mismo se denomina *sensación propioceptiva*. La sensación del movimiento del cuerpo se llama también sensación cinestésica o propiocepción dinámica. El sistema nervioso utiliza una mezcla de receptores táctiles, musculares y de la cápsula articular para producir la sensación de propiocepción. Para los movimientos de las pequeñas partes del cuerpo, como los dedos, los receptores táctiles de la piel y de las cápsulas articulares parecen ser los más importantes en establecer la señal propioceptiva. Para los movimientos complejos de las extremidades superiores o inferiores, donde algunos ángulos de la articulación aumentan y otros disminuyen, los husos musculares son el determinante esencial de la sensación propioceptiva. En el ángulo máximo de la articulación, la extensión impuesta en los ligamentos y en los tejidos profundos

alrededor de la articulación, pueden activar las terminaciones de los corpúsculos de Pacini y Ruffini. Los últimos son receptores de adaptación rápida y, probablemente, los responsables de la detección de la tasa de cambio del movimiento.

Transmisión de las señales sensitivas del tacto grosero: sistema anterolateral

Las señales que se transmiten por las pequeñas fibras mielínicas y por las fibras C sin mielina pueden proceder de los receptores táctiles (generalmente terminaciones nerviosas libres) de la piel. Esta información se transmite junto con las señales de dolor y temperatura en la porción anterolateral de la sustancia blanca de la médula espinal. Como se verá en el Capítulo 48, el sistema anterolateral se extiende hacia el tálamo ventrobasal y hacia los núcleos talámicos intralaminares y posteriores. Aunque algunos estímulos dolorosos están bastante bien localizados, la organización precisa, punto a punto, en el sistema DC-ML y la difusión relativa del sistema anterolateral probablemente explican la disponibilidad de una localización menos eficaz del último sistema.

48

Sensaciones somáticas

II. Sensaciones de dolor, de cefalea y térmica

El dolor es principalmente un mecanismo protector del cuerpo, ya que no es una sensación pura sino más bien, por así decirlo, una respuesta que se crea en el sistema nervioso a las lesiones de los tejidos.

■ SENSACIÓN DE DOLOR: DOLOR AGUDO Y DOLOR SORDO (p. 669)

El *dolor agudo* se percibe alrededor de 0.1 segundos después del estímulo, mientras que el *dolor sordo* tarda en aparecer 1 segundo o más. El dolor sordo generalmente está asociado a la destrucción de los tejidos y puede denominarse como dolor pulsátil, nauseoso o dolor crónico.

Todos los receptores de dolor son terminaciones nerviosas libres. Se encuentran en mayor número y densidad en la piel, el periostio, las paredes arteriales, las superficies articulares, la duramadre y sus repliegues dentro de la bóveda craneana.

■ TRES CLASES DE ESTÍMULOS (p. 670)

Los receptores del dolor se activan por estímulos mecánicos, térmicos y químicos.

- Los estímulos *mecánicos* y *térmicos* tienden a manifestar *dolor agudo.*
- Los estímulos *químicos* tienden a producir *dolor sordo*, aunque no siempre sea el caso. Algunos de los agentes químicos más comunes que excitan el dolor son: la bradicinina, la serotonina, la histamina, los iones potasio, los ácidos, la acetilcolina y las enzimas proteolíticas. La concentración tisular de estas sustancias parece que está directamente relacionada con el grado de daño tisular y, a su vez, la percepción del grado de sensación dolorosa. Además, las prostaglandinas y la sustancia P elevan la sensibilidad de los receptores del dolor, pero no los excitan directamente.

- Los receptores del dolor se adaptan muy lentamente y, a veces, nada en absoluto. En algunos casos, la activación de estos receptores se vuelve progresivamente *mayor* mientras el estímulo doloroso continúa; a esto se llama *hiperalgesia*.

■ DOS VÍAS SEPARADAS PARA LA TRANSMISIÓN DEL DOLOR (p. 671)

Las señales de dolor agudo provocadas por estímulos mecánicos o térmicos se transmiten por los nervios periféricos por medio de las fibras del tipo Aδ, a velocidades que varían entre 6 y 30 m/s. En cambio, las sensaciones dolorosas de tipo lento-crónico se transmiten por las fibras C a velocidades que varían entre 0.5 y 2 m/s. Cuando estos dos tipos de fibras entran en la médula espinal por las raíces dorsales se separan, de manera que las fibras Aδ excitan las neuronas de la lámina I de las astas dorsales mientras que las fibras C hacen sinápsis con las neuronas de la sustancia gelatinosa. Las últimas células se extienden profundamente en la materia gris y activan las neuronas, principalmente de la lámina V, aunque también de las VI y VII. Las neuronas que reciben los impulsos de las fibras Aδ (dolor agudo) dan lugar al haz *neoespinotalámico*, mientras que las que reciben los impulsos de las fibras C forman el haz *paleoespinotalámico*.

El haz neoespinotalámico se utiliza para la localización del dolor. Los axones de las neuronas de la lámina I que forman el haz neoespinotalámico, cruzan la línea media próxima a su origen y ascienden por la sustancia blanca de la médula espinal como parte del sistema anterolateral. Algunas de estas fibras terminan en la formación reticular del tronco encefálico, pero la mayoría se extienden hasta el núcleo posterolateral ventral (VPL) del tálamo (tálamo ventrobasal). Desde aquí, las neuronas talámicas alcanzan la corteza de la sensibilidad somática primaria (SI). Este es el sistema principal que se utiliza para la localización del estímulo doloroso.

La actividad del sistema paleoespinotalámico puede comunicar la percepción desagradable del dolor. De las dos vías del dolor, la *vía paleoespinotalámica* es la más antigua desde el punto de vista filogenético. Los axones de las células de la lámina V, al igual que los de la lámina I, cruzan la línea media cerca de su origen y ascienden por el sistema anterolateral. Los axones de las células de la lámina V terminan casi exclusivamente en el tronco encefálico en lugar de hacerlo en el tálamo. En el tronco encefálico estas fibras alcanzan la formación reticular, el tubérculo cuadrigémino superior y la sustancia gris que rodea el acueducto. Un sistema de fibras ascendentes, que provienen principalmente de la formación reticular, continúan rostralmente hacia los núcleos intralaminares y posteriores del tálamo, así como hacia zonas del hipotálamo. Las señales de dolor transmitidas por esta vía se locali-

zan generalmente solo en las partes principales del cuerpo. Por ejemplo, el estímulo originado en la mano, puede localizarse en «algún lado» de la extremidad superior.

- El papel de la corteza SI en la percepción del dolor no está del todo claro. Si se quita por completo la corteza SI no se elimina la percepción del dolor. Sin embargo, estas lesiones interfieren con la capacidad para interpretar la cualidad del dolor y determinar su localización exacta.
- El hecho de que las áreas reticulares del tronco encefálico y los núcleos talámicos intralaminares que reciben señales de la vía paleoespinotalámica constituyan una parte del sistema que alerta o activa el tronco encefálico, puede explicar porqué las personas con síndrome de dolor crónico tengan dificultad para dormir.

■ CEREBRO Y MÉDULA ESPINAL: SISTEMA INTERNO DE SUPRESIÓN DEL DOLOR (p. 673)

El grado con el que las personas reaccionan a los estímulos dolorosos varía enormemente; esto se debe en gran parte a la existencia de un mecanismo de supresión del dolor (analgesia) que reside en el sistema nervioso central. Este sistema de supresión del dolor consta de tres componentes principales:

- La *sustancia gris periacueductal* del mesencéfalo y de la protuberancia rostral reciben señales de las vías del dolor ascendentes además de prolongaciones descendentes del hipotálamo y de otras regiones del encéfalo anterior.
- El *núcleo magno del rafe* (serotonina) y el *núcleo paragigantocelular* (noradrenalina) del bulbo reciben señales de la sustancia gris periacueductal y las transmiten a las astas dorsales de la médula espinal.
- En las astas dorsales, las *interneuronas* secretoras de *encefalinas* reciben señales de los axones descendentes serotonérgicos del núcleo magno del rafe, y estos últimos hacen contacto sináptico directo con fibras aferentes del dolor. Esto se llama *despolarización aferente primaria* (o inhibición presináptica) y el efecto es el de interrumpir la transmisión de las señales de dolor sobre estas fibras sensitivas primarias aferentes. Se piensa que este efecto se debe al bloqueo de los canales de calcio en la membrana de las terminaciones sensitivas. Otras fibras serotonérgicas ejercen una inhibición postsináptica más convencional en sus sinapsis con las de las neuronas de las astas dorsales que procesan señales de dolor. El mecanismo utilizado por los axones adrenérgicos descendentes que proceden de la formación reticular medular es menos conocido, pero la activación de este sistema también conduce a la interrupción de la transmisión del dolor a nivel de las astas dorsales.

El papel de la sustancia gris periacueductal en la percepción del dolor

Las neuronas de la sustancia gris periacueductal y el núcleo magno del rafe (pero no las neuronas noradrenérgicas reticulares medulares) tienen en la superficie de sus membranas *receptores opiáceos*. Cuando se estimulan exógenamente por administración de compuestos opiáceos (analgésicos), o endógenamente por agentes neurotransmisores opiáceos que se encuentran en el encéfalo (endorfinas y encefalinas), los circuitos de supresión del dolor se activan y conducen a reducir la percepción de dolor.

Sensación de dolor: Inhibición por ciertos tipos de estimulaciones táctiles

La activación de las fibras sensitivas táctiles gruesas de conducción rápida de las raíces dorsales parecen suprimir la transmisión de las señales de dolor en las astas dorsales, probablemente a través de circuitos inhibidores laterales. Aunque poco conocidos, estos circuitos posiblemente expliquen el alivio que se consigue con maniobras tan sencillas como la de frotar la piel cercana a las zonas doloridas.

Alivio del dolor por estimulación eléctrica

Para reducir el dolor crónico se utiliza el estímulo con electrodos implantados en las columnas dorsales de la médula espinal o colocados por estereotaxia en el tálamo o en la sustancia gris periacueductal. El nivel del estímulo puede regularse por el paciente para conseguir de la manera más efectiva el alivio del dolor.

Dolor referido: el estímulo distante

Lo más frecuente es que el dolor referido provenga de señales que se originan en un órgano o tejido interno (visceral). El mecanismo no se conoce bien, pero se piensa que se debe al hecho de que las fibras que conducen el dolor visceral establezcan una sinapsis con las neuronas de la médula espinal que también reciben señales de dolor procedentes de superficies cutáneas que aparentemente no están relacionadas con el lugar de estimulación visceral. Un ejemplo común es el dolor de la pared del corazón, que se *refiere* a la superficie del lado izquierdo de la mandíbula y del cuello o al brazo izquierdo. En lugar de asociar el dolor con el corazón, el paciente percibe esta sensación como procedente de la cara o del brazo. Esto implica que las señales aferentes que proceden del corazón convergen en las mismas neuronas de la médula espinal que

reciben las señales cutáneas que vienen de la periferia (o la convergencia puede tener lugar en el tálamo).

En otros casos, el escape de secreciones gástricas por una perforación o ulceración del tracto gastrointestinal puede estimular las terminaciones dolorosas del peritoneo y conducir a sensaciones dolorosas intensas en la pared del cuerpo. El dolor puede localizarse en la superficie dermatomial relacionada con la localización embrionaria de la estructura visceral. Los espasmos en la pared muscular del digestivo o la distensión de la pared muscular de un órgano como la vejiga urinaria, pueden también conducir a sensaciones dolorosas.

El dolor de un órgano interno, como el de un apéndice inflamado, puede percibirse en dos lugares. Si el apéndice involucrado realmente toca el peritoneo parietal, el dolor puede sentirse en la pared del cuadrante abdominal inferior derecho, o puede referirse a los alrededores del ombligo, o ambos. Esto se debe a que las fibras que conducen el dolor visceral terminan en los segmentos T-10 o T-11 de la médula espinal que reciben señales cutáneas procedentes de esos dermatomos.

Algunas alteraciones clínicas del dolor y otras sensaciones somáticas (p. 677)

- *Hiperalgelsia* implica una hipersensibilidad al estímulo doloroso. La lesión local de un tejido o la liberación local de ciertas sustancias químicas pueden disminuir el umbral de activación de los receptores del dolor y la subsiguiente producción de señales dolorosas.
- La interrupción del riego sanguíneo o el daño en el tálamo ventrobasal (región de la sensibilidad somática) puede causar el *síndrome de dolor talámico*. Este se caracteriza inicialmente por la ausencia de toda sensación de la superficie del lado opuesto del cuerpo. Las sensaciones pueden reaparecer después de unas semanas o meses, pero están mal localizadas y casi siempre son dolorosas. Finalmente, se alcanza un estado en el que el menor estímulo puede conducir a sensaciones de dolor, lo que se conoce como *hiperpacia.*
- La infección vírica de un ganglio de las raíces dorsales o de un ganglio sensitivo de los nervios craneales puede conducir a un dolor segmentario y a la formación de un gran sarpullido cutáneo en la superficie inervada por el ganglio afectado. Esto se conoce como *herpes zóster («culebrilla»).*
- Puede aparecer algún dolor lancinante en la distribución cutánea de una de las tres ramas del nervio trigémino (o nervio glosofaríngeo); a este fenómeno se llama *tic doloroso* o *neuralgia del trigémino* (o neuralgia del glosofaríngeo). En algunos casos, el dolor lo produce la presión de los vasos sanguíneos que comprimen la superficie del nervio trigémino dentro de la cavidad craneal; con frecuencia se puede corregir quirúrgicamente.

- El *síndrome de Brown-Séquard* se produce por un daño extenso causado en la mitad derecha o en la mitad izquierda de la médula espinal, como sucede con las hemisecciones. Sobrevienen cuadros de insuficiencias de la sensibilidad somática característicos. La sección completa del sistema anterolateral produce una pérdida de las sensaciones de dolor y de temperatura *contralateralmente,* que por lo general empieza unos pocos segmentos caudales por debajo del nivel de la lesión. En la parte *ipsilateral* de la lesión, existe una pérdida de las sensaciones de la columna dorsal que se inicia alrededor del nivel de la lesión y se extiende por todos los niveles caudales de la misma. Si la lesión afecta a varios segmentos de la médula se puede producir una pérdida de *todas* las sensaciones en los dermatomas a los que corresponde la localización de la lesión medular. A su vez, estos pacientes también mostrarán deficiencias motoras.

La cefalea se produce cuando el dolor que parte de las estructuras profundas es referido a la superficie de la cabeza. La fuente del estímulo doloroso puede ser intra- o extracraneal; en este capítulo enfocaremos las fuentes intracraneales. El encéfalo propiamente dicho es insensible al dolor, y cuando se dañan las estructuras de la sensibilidad somática el paciente experimenta sensaciones de cosquilleo o *pinchazos.* Las excepciones, como se describió anteriormente, son el tic doloroso y el síndrome talámico del dolor.

La presión sobre los senos venosos, y la distensión de la duramadre o de los vasos sanguíneos y de los nervios craneales que pasan a través de la duramadre, conducen a la sensación de cefalea. Cuando se afectan las estructuras situadas por encima del tentorio cerebeloso, el dolor se refiere a la porción frontal de la cabeza, mientras que si se afectan las estructuras situadas por debajo de él, se producen cefaleas occipitales.

La *inflamación meníngea* produce un dolor típico que afecta a toda la cabeza. Asimismo, si se extrae un volumen pequeño de LCR (unos 20 mL) y el paciente no está acostado, la gravedad producirá el «hundimiento» del encéfalo; esto conduce a la compresión de las meninges, nervios y vasos intracraneales, lo que produce una cefalea difusa. Se cree que la cefalea que sigue a una borrachera se debe a la irritación tóxica directa del alcohol sobre las meninges. El estreñimiento también puede producir cefalea como consecuencia de los efectos tóxicos directos de las sustancias metabólicas circulantes, o de los cambios circulatorios relacionados con la pérdida de líquidos en el intestino.

Se cree que las *jaquecas* son el resultado de fenómenos vasculares, aunque el mecanismo exacto que las produce aún se desconoce. Las emociones desagradables prolongadas o la ansiedad producen espasmos en las arterias del cerebro y conducen a la isquemia local en el mismo. Este hecho puede producir síntomas visuales u olfativos prodrómicos. Como resultado del espasmo y de la isquemia prolongados, la pared muscular del vaso pierde su capacidad para mantener el tono normal.

Las pulsaciones de la sangre circulante dilatan y relajan alternativamente la pared del vaso, lo que estimula los receptores del dolor de la pared vascular de las meninges que rodean los puntos de entrada de los vasos al interior del encéfalo o del cráneo. El resultado es una cefalea intensa. Se están investigando otras teorías sobre las causas de la jaqueca, con lo que se podrá disponer de tratamientos nuevos y efectivos para estas condiciones.

SENSACIONES TÉRMICAS

Cambios de temperatura: Tres tipos de receptores (p. 680)

- Los *receptores del dolor* solamente se estimulan con el frío o el calor extremos. En este caso, la sensación que se percibe es de dolor y no de temperatura.
- No se han identificado todavía los *receptores específicos del calor,* aunque los experimentos psicofísicos sugieren su existencia; actualmente se supone que son terminaciones nerviosas libres. Las señales de calor se transmiten por las fibras sensitivas de tipo C.
- Los *receptores del frío* se han identificado como terminaciones nerviosas pequeñas cuyos extremos sobresalen en la superficie inferior de las células epidérmicas basales. Las señales de estos receptores se transmiten por las fibras sensoriales tipo Aδ. Hay entre 3 y 10 veces más receptores del frío que del calor, y su densidad varía de 15-25 por centímetro cuadrado en los labios hasta 3-5 receptores por centímetro cuadrado en los dedos.

Receptores del frío y del calor: temperaturas comprendidas entre 7 °C y 50 °C (p. 680)

Las temperaturas inferiores a 7 °C y superiores a 50 °C activan los receptores del dolor y ambos extremos se perciben de manera similar, no como frío o calor, sino como una sensación muy dolorosa. El pico de temperatura para que se activen los receptores del frío se aproxima a los 24 °C, mientras que los receptores del calor se activan al máximo a los 45 °C. Tanto los receptores del frío como del calor se pueden estimular con temperaturas comprendidas entre 31 °C y 43 °C.

Cuando el receptor del frío se somete a un descenso brusco de temperatura, la estimulación es al principio intensa, pero luego, pasados los primeros segundos, la generación de potenciales de acción desciende drásticamente. Sin embargo, poco a poco desciende más lentamente en los 30 o más minutos siguientes. Esto significa que los receptores del frío y del calor responden a los *estados de temperatura mantenidos*, así como

a los *cambios de temperatura*. Esto explica porqué cuando se sale de un medio caliente se «siente» al principio una temperatura externa mucho más fría.

Se cree que el mecanismo estimulador en los receptores de temperatura está relacionado con el cambio del ritmo metabólico en la fibra nerviosa inducida por el cambio de temperatura. Se ha demostrado que por cada cambio de temperatura de 10 °C la velocidad de las reacciones químicas intracelulares cambian el doble.

La densidad de los receptores de temperatura en la superficie de la piel es relativamente pequeña. Por lo tanto, los cambios de temperatura que afectan solamente a una pequeña superficie de la piel no se detectan tan eficazmente como los que afectan a grandes superficies. Si se estimula todo el cuerpo se puede detectar un cambio de temperatura tan pequeño como 0.01 °C. Las señales se transmiten a través del sistema nervioso central en paralelo con las señales del dolor.

UNIDAD

X

El sistema nervioso

B. Los sentidos especiales

49 El ojo: I. Óptica de la visión

50 El ojo: II. Función receptora y neural de la retina

51 El ojo: III. Neurofisiología central de la visión

52 El sentido del oído

53 Los sentidos químicos: gusto y olfato

49

El ojo

I. Óptica de la visión

PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA ÓPTICA (p. 685)

- La luz viaja a través de los objetos transparentes a una *velocidad inferior* a como lo hace a través del aire. El *índice de refracción* de una sustancia transparente es el cociente entre su velocidad en el aire y su velocidad en el objeto transparente.
- La dirección en la que se propaga la luz es siempre *perpendicular* al plano del frente de onda. Cuando una onda luminosa atraviesa una superficie inclinada, se desvía (refracta) cierto ángulo si el índice de refracción de los dos medios es distinto. El ángulo depende del índice de refracción del material barrera y del ángulo entre las dos superficies.

Aplicación de los principios de refracción a las lentes

- Una lente *convexa* converge los rayos luminosos. Los rayos luminosos que pasan a través del borde de la lente se desvían (refractan) hacia aquellos (para hacerse perpendiculares al frente de onda) que pasan a través de la región central. Se dice que los rayos luminosos *convergen.*
- Una lente *cóncava* diverge los rayos luminosos. En el borde de la lente, las ondas luminosas se refractan de manera que se transmitirán perpendicularmente al frente de onda, o interfase, y se alejan de las que pasan a través de la región central. A esto se denomina *divergencia*.
- La *distancia focal* de una lente es la distancia, al otro lado de la lente convexa, en la que los rayos de luz paralelos convergen en un solo punto.
- Cada fuente puntual de luz frente a una lente convexa se enfoca al otro lado de la lente en línea con el centro de la lente. Esto es, el objeto parece estar hacia arriba abajo e invertido de izquierda a derecha.
- Cuanto más desvía una lente los rayos luminosos, mayor es su poder de refracción. La unidad de medida del poder de refracción es la *dioptría*. Una lente esférica (o convexa) que converge los rayos de luz paralelos en un punto situado a *un* metro de la lente tiene un poder de refracción de +1 dioptría;

si los rayos luminosos se desvían dos veces más entonces las dioptrías son +2.

ÓPTICA DEL OJO (p. 689)

El ojo se asemeja desde el punto de vista óptico a una cámara fotográfica. Posee un sistema de lentes, una apertura variable (la pupila) y una retina que equivale a la película. El sistema de lentes del ojo enfoca una imagen invertida y del revés en la retina. Sin embargo, percibimos una imagen correcta porque el cerebro ha «aprendido» que esta es la posición correcta o normal.

La *acomodación* depende del cambio de forma del cristalino y permite al ojo enfocar un objeto próximo. Cuando se cambia la mirada de un objeto lejano a uno cercano, el proceso de *acomodación* implica: 1) hacer el cristalino más convexo; 2) estrechar el diámetro pupilar, y 3) el paralaje de ambos ojos. Cuando el cristalino está en estado «relajado» sin ninguna tensión sobre los bordes de su cápsula, adopta una forma casi esférica que se debe a sus propiedades elásticas intrínsecas. Cuando las fibras no elásticas (zónulas) ancladas al borde del cristalino se tensan y tiran radialmente del músculo ciliar *inactivo* (y cuerpo ciliar), el cristalino es relativamente plano o menos convexo. Cuando las fibras parasimpáticas posganglionares del nervio motorocular *activan* el músculo ciliar, se contraen las fibras musculares circulares del músculo ciliar; se produce así una acción semejante a la de un esfínter, que relaja la tensión de las fibras de la zónula y permite al cristalino hacerse más convexo debido a su propia elasticidad. Esto aumenta su capacidad refractora y permite al ojo enfocar un objeto cercano. A la vez, el músculo esfínter pupilar se activa, la pupila se contrae y los dos ojos se desvían medialmente.

La *presbicia* es la falta de acomodación del cristalino. Conforme una persona envejece, el cristalino comienza a perder sus propiedades elásticas intrínsecas y se vuelve menos deformable e incapaz de enfocar los objetos cercanos. Esta situación (*presbicia*) se corrige con el empleo de gafas de cerca (lectura), destinadas a aumentar los objetos cercanos, o con gafas bifocales en las que una lente (la parte superior) está diseñada para mejorar la visión de lejos, y una segunda lente (la parte inferior) para aumentar la capacidad de refracción y permitir la visión cercana.

El diámetro pupilar (iris) es también un factor de acomodación. Cuando la pupila aumenta su diámetro se incrementa la cantidad de luz que entra en el ojo. Cuando la apertura de la pupila disminuye se mejora la agudeza visual de la imagen aumentando el plano focal.

Errores de refracción (p. 691)

Corrección mediante diversos tipos de gafas

- *Emetropía*: alude al ojo normal. Los objetos distantes se enfocan con nitidez sobre la retina cuando el músculo ciliar está completamente relajado.
- *Hiperopía* o *hipermetropía*: se debe a un globo ocular demasiado corto (de arriba abajo), lo que motiva que los rayos de luz se enfoquen detrás de la retina. Esta circunstancia se corrige con una lente convexa.
- *Miopía*: también conocida como «cortedad de vista», se debe a un globo ocular demasiado alargado (de delante atrás); esto hace que los rayos de luz enfoquen por delante de la retina; esta circunstancia se corrige con una lente cóncava, que disminuye la refracción al producir la divergencia de todos los rayos luminosos.
- *Astigmatismo*: se produce por diferencias importantes de la curvatura del ojo según diferentes planos. Por ejemplo, la curvatura del plano vertical del ojo puede ser mucho menor que la curvatura del plano horizontal. De ello resulta que los rayos de luz que entran en el ojo en diferentes direcciones se enfocan en puntos diferentes. Esta cualidad requiere para su corrección lentes cilíndricas.
- *Cataratas*: están producidas por la opacidad que se forma en una parte del cristalino. El tratamiento adecuado consiste en extraer el cristalino y sustituirlo por otro artificial.
- *Queratocono*: se produce por la deformación de la córnea, ya que tiene una curvatura prominente en un lado; esto causa un grave problema de refracción que no puede corregirse con unas simples gafas. La mejor solución son las lentes de contacto, que se adhieren a la superficie de la córnea mediante una película de líquido lacrimal. Esta lente se coloca para compensar el abultamiento de la córnea, de manera que la superficie anterior de la lente de contacto se convierte en una superficie refractora más alejada, uniforme y efectiva.

Agudeza visual (p. 693)

Mayor agudeza en el interior de la región foveal de la retina

La *fóvea* está formada completamente por conos, fotorreceptores que tienen un diámetro de alrededor de 1.5 micrómetros. La agudeza visual normal de las personas permite diferenciar dos puntos de luz, como distintos, cuando están separados en la retina unos 25 segundos de arco.

Normalmente la fóvea tiene unos 0.5 mm de diámetro. La agudeza máxima tiene lugar en menos de 2 grados del campo visual. La reducción de la agudeza por fuera de la región foveal se debe, en parte, a la presencia de bastones entremezcla-

dos con conos, y a la conexión de ciertos receptores de conos y bastones con las mismas células ganglionares.

La tabla optométrica para determinar la agudeza visual generalmente se sitúa a 6 metros de la persona explorada. Si esta puede reconocer las letras del tamaño que le correspondería ver a 6 metros, se dice que tiene una visión 6/6. Si a 6 metros el individuo sólo puede ver las letras que le correspondería ver a 60 metros, se dice que tiene 6/60 de visión.

Percepción de la profundidad (p. 694)

Distinción de la distancia entre un objeto y el ojo

El conocimiento del tamaño de un objeto permite al cerebro calcular su distancia del ojo. Si una persona mira a un objeto distante sin mover los ojos, no aparece *paralaje de movimiento*. Sin embargo, si mueve la cabeza de un lado a otro, los objetos próximos se mueven rápidamente por la retina, mientras que los objetos alejados se mueven muy poco o nada.

La *visión binocular* también ayuda a determinar la distancia de un objeto. Dado que los ojos generalmente están separados entre sí unos 5 centímetros, un objeto situado a 2.5 centímetros del puente de la nariz se ve como una parte pequeña en la periferia de la retina de cada ojo. En contraste, un objeto situado a 6 metros forma su imagen sobre puntos estrechamente correspondientes en el centro de cada retina. Este tipo de paralaje binocular (estereopsia) proporciona la capacidad de calcular con exactitud las distancias de los ojos.

Oftalmoscopio: para ver la retina (p. 695)

Este instrumento permite iluminar la retina del ojo observado mediante un prisma o espejo inclinado y un pequeño bulbo. El observador coloca el instrumento para ver la retina a través de la pupila del ojo examinado. Si los ojos del sujeto y los del examinador no son emétropes, se puede ajustar la refracción utilizando una serie de lentes móviles que hay en el interior del instrumento.

Dos tipos de líquido intraocular del ojo (p. 695)

- El *humor vítreo* se sitúa entre el cristalino y la retina, y más que un líquido es una masa gelatinosa. Las sustancias pueden difundir a través del humor vítreo, aunque hay poco movimiento o flujo de este líquido.
- El *humor acuoso* es un líquido acuoso segregado por el epitelio que reviste los procesos ciliares del cuerpo ciliar, a un ritmo de 2 a 3 microlitros por minuto. Este líquido fluye entre los ligamentos que soportan el cristalino y luego a tra-

vés de la pupila hacia el interior de la cámara anterior del ojo (entre el cristalino y la córnea). Desde aquí, el líquido se dirige al ángulo entre la córnea y el iris, y luego hacia un entramado de trabéculas para entrar en el conducto de Schlemm, que desemboca directamente en las venas extraoculares.

La *presión intraocular* normalmente es de alrededor de 15 mm Hg, con un intervalo de 12 a 20 mm Hg. Para medir la presión intraocular normalmente se utiliza un tonómetro, que consiste en una placa basal pequeña que se coloca sobre la córnea anestesiada. Después se ejerce una pequeña presión sobre el émbolo central, lo que desplaza la córnea hacia dentro. La distancia de desplazamiento hacia dentro está calibrada en términos de presión intraocular.

El *glaucoma* es una enfermedad en la que la presión intraocular puede alcanzar niveles peligrosamente elevados de 60 a 70 mm Hg. La presión por encima de los 20 a 30 mm Hg, comprime a los axones de las células ganglionares retinales que forman el nervio óptico hasta el punto de interrumpir el flujo axonal; esto causa un daño permanente en los cuerpos neuronales. La compresión de la arteria central de la retina puede también conducir a la muerte de las neuronas de la retina. El glaucoma puede tratarse mediante la instilación de gotas en el ojo que reduzcan la secreción de humor acuoso o aumenten su reabsorción. Si el tratamiento farmacológico fracasa, las técnicas quirúrgicas hacen factible la apertura de los espacios trabeculares o el drenaje del entramado trabecular directamente en los espacios subconjuntival por fuera del globo ocular.

50

El ojo

II. Función receptora y neural de la retina

ANATOMÍA Y FUNCIÓN DE LOS ELEMENTOS ESTRUCTURALES DE LA RETINA (p. 699)

La retina está formada por 10 estratos celulares o capas. En el listado que se muestra a continuación, las capas celulares están ordenadas comenzando por la capa más externa (la más distante desde el centro del globo ocular).

(1) Capa pigmentaria.
(2) Capa de bastones y conos.
(3) Membrana limitante externa.
(4) Capa nuclear externa.
(5) Capa plexiforme externa.
(6) Capa nuclear interna.
(7) Capa plexiforme interna.
(8) Capa ganglionar.
(9) Capa de las fibras del nervio óptico.
(10) Membrana limitante interna.

Cuando la luz atraviesa el sistema de lentes del ojo, primero se encuentra con la membrana limitante interna, las fibras del nervio óptico, la capa de células ganglionares y luego continúa a través de las restantes capas para finalmente alcanzar los receptores, los bastones y los conos. La *fóvea* es una región especializada de aproximadamente 1 milímetro cuadrado que hay en la región central de la retina. En el centro de la fóvea hay una superficie de 0.3 milímetros de diámetro denominada *fóvea central* o *foveola*. Esta es la región de máxima agudeza visual, y es aquí donde la capa de fotorreceptores contiene solamente conos. Además, las capas retinales subyacentes —en todo el camino hacia el nervio óptico y los vasos sanguíneos— están desplazadas lateralmente para permitir un acceso más directo a los elementos receptores.

Cada fotorreceptor consta de: 1) un segmento externo; 2) un segmento interno; 3) una región nuclear, y 4) el cuerpo sináptico o terminal. Los receptores se conocen como *bastones* o *conos,* básicamente según la forma de su segmento externo.

El fotopigmento sensible a la luz que se encuentra en el segmento externo de los bastones es la *rodopsina,* mientras que en el segmento externo de los conos se encuentra un material similar denominado pigmento del color, *fotopsina*, o pig-

mento del cono. Estos fotopigmentos son proteínas incorporadas en el interior de discos membranosos que se disponen en pilas en el segmento externo del receptor; estos discos son en realidad repliegues de la membrana externa de la célula. Sin embargo, esto no es tan patente en la porción distal del segmento externo de los bastones, donde los discos membranosos se separan secundariamente de la membrana que limita el segmento externo, y quedan situados por completo en el interior.

Los segmentos internos de los bastones y de los conos son esencialmente indistinguibles, y contiene componentes citoplasmáticos y orgánulos comunes a los de otros cuerpos celulares neuronales. Los núcleos fotorreceptores individuales se continúan con su propio segmento interno, pero la membrana limitante externa de la retina forma una separación incompleta o limitadora entre la capa de los segmentos internos y la capa de los núcleos fotorreceptores (capa nuclear externa).

El *cuerpo sináptico* contiene elementos como mitocondrias y vesículas sinápticas que típicamente se encuentran en los terminales axónicos del cerebro. El pigmento negro *melanina* de la capa pigmentaria reduce la reflexión de la luz a través del globo ocular, y así, realiza una función similar al color negro interno del fuelle de una cámara. La importancia de este pigmento queda bien ilustrada por su ausencia en las personas albinas. Éstas, raramente muestran una agudeza visual mejor que 20/100 por la gran cantidad de luz reflejada dentro del globo ocular. La capa de pigmento también almacena grandes cantidades de vitamina A, que se utilizan en la síntesis de los pigmentos visuales.

La *arteria central de la retina* proporciona el aporte sanguíneo solamente a las capas más internas de la retina (axones de las células ganglionares hasta la capa nuclear interna). Las capas más externas de la retina reciben su aporte sanguíneo por difusión desde la coroides, que está muy vascularizada y se encuentra entre la esclerótica y la retina.

Cuando una persona sufre un desprendimiento traumático de retina, la línea de separación tiene lugar entre la retina neural y el epitelio pigmentario. Debido a los aportes sanguíneos independientes de las capas internas de la retina a través de la arteria central, la retina desprendida puede sobrevivir durante varios días y resistir a la degeneración funcional si se restituye quirúrgicamente en su posición normal con el epitelio pigmentario.

■ FOTOQUÍMICA DE LA VISIÓN (p. 701)

Ciclo rodopsina-retinal y excitación de los bastones

La rodopsina se descompone por la energía lumínica. La rodopsina, fotopigmento de los bastones, está concentrada en

la porción del segmento externo que sobresale en la capa pigmentaria. Esta sustancia es una combinación de la proteína *escotopsina* y el *retinal*, un pigmento carotenoide, o más específicamente, 11-*cis retinal*. Cuando la rodopsina absorbe la energía lumínica, la porción retinal se transforma en configuración todo-*trans*, y los componentes retinal y escotopsina comienzan a separarse. En una serie de reacciones que suceden muy rápidamente, el componente retinal se transforma en lumirrodopsina, metarrodopsina I, metarrodopsina II y finalmente escotopsina y el todo-*trans* retinal se fragmenta. Durante este proceso, la metarrodopsina II es la que induce los cambios eléctricos en la membrana de los bastones que luego transmiten el impulso a través de la retina.

Regeneración de la rodopsina. La primera etapa de la regeneración de la rodopsina es reconvertir el todo-*trans* retinal en la configuración *11-cis*, que inmediatamente se combina con la escotopsina para formar la rodopsina. También hay una segunda vía que conduce a la formación de la rodopsina, y es la que convierte el todo-*trans* retinal en todo-*trans* retinol, que es una forma de la vitamina A. El retinol se convierte enzimáticamente en 11-*cis* retinol y luego en 11-*cis* retinal, que es capaz de combinarse con la escotopsina para formar la rodopsina. Si hay un exceso de retinal, éste se convierte en vitamina A y así se reduce la cantidad total de rodopsina en la retina. La ceguera nocturna aparece en personas con déficit en vitamina A, porque los bastones son los fotorreceptores que se utilizan al máximo cuando las condiciones de luz son escasas y la formación de la rodopsina disminuye drásticamente debido a la falta de vitamina A. Generalmente, este estado se puede corregir en menos de una hora con una inyección intravenosa de vitamina A.

Activación de la rodopsina: hiperpolarización y potencial de membrana de los bastones (p. 703)

El comportamiento de un bastón es bastante diferente al de los otros elementos receptores neuronales. En la oscuridad (en ausencia de estimulación fótica), las membranas de los segmentos externos de los bastones son «permeables» al sodio; esto es, los iones sodio *entran* al segmento externo y alteran su potencial de membrana desde el nivel típico de −70 a −80 milivoltios observados en los receptores sensitivos, hasta un valor más positivo de −40 milivoltios. Esto se conoce como la corriente de sodio o «corriente oscura», y normalmente produce, en la oscuridad, la liberación de una pequeña cantidad de transmisor. Cuando la luz golpea el segmento externo del bastón, las moléculas de rodopsina sufren la serie de reacciones descritas anteriormente, y eso *disminuye* la conductancia del sodio en el interior del segmento externo. Algunos iones sodio continúan siendo bombeados al exterior a través de la membrana célular, y esta pérdida de iones positivos hace que el

interior se vuelva más negativo; el potencial de membrana se hace más negativo y se dice que se *hiperpolariza*. El flujo del transmisor se detiene.

Cuando la luz golpea a un fotorreceptor, la hiperpolarización transitoria de los bastones alcanza un máximo en unos 0.3 segundos y dura más de un segundo. Además, la duración del potencial receptor es proporcional al *logaritmo* de la intensidad de luz. Esto tiene un gran significado funcional, ya que permite al ojo discriminar la intensidad de luz en un intervalo muchos miles de veces más grande de lo que sería posible de otro modo. Este es el resultado de una cascada química extremadamente sensible que amplifica el efecto estimulador alrededor de millones de veces de la siguiente forma. La rodopsina activada (metarrodopsina II) actúa como una enzima que activa muchas moléculas de *transducina*, una proteína que también se encuentra en la membrana de los discos del segmento externo. La transducina activada a su vez activa la *fosfodiesterasa*, una enzima que inmediatamente hidroliza muchas moléculas de guanosina monofosfato *cíclico* (GMPc). La pérdida de GMPc hace que se cierren muchos canales de sodio y que luego el potencial de membrana se vaya haciendo más negativo (hiperpolarizado). Aproximadamente en un segundo, la metarrodopsina II se inactiva y toda la cascada se invierte: el potencial de membrana se despolariza más según se van abriendo los canales de sodio, y de nuevo, el sodio entra en el segmento externo al restablecerse la corriente oscura. Los conos muestran un comportamiento similar, pero el factor de amplificación es de 30 a 300 veces menor que en los bastones.

Fotoquímica, visión en color y conos fotorreceptores (p. 704)

Como se describió antes para los bastones, el proceso de transducción fotoquímica en los conos implica una opsina y un retinal. En los conos, la opsina se denomina *fotopsina* que tiene una composición diferente a la rodopsina de los bastones, mientras que el componente retinal es exactamente el mismo que en los bastones. Hay tres tipos de conos, y cada uno de ellos se caracteriza por tener una fotopsina diferente cuya sensibilidad es máxima a longitudes de onda determinadas de la luz para las porciones azul, verde o roja del espectro de luz.

Sensibilidad de la retina: adaptación a la luz y a la oscuridad (p. 704)

Cuando una persona se expone durante mucho tiempo ante una luz intensa, grandes proporciones de las sustancias fotoquímicas tanto de los conos como de los bastones se agotan y gran parte del retinal se convierte en vitamina A. El resultado es que se reduce la sensibilidad a la luz y a este proceso se deno-

mina *adaptación a la luz.* En cambio, cuando una persona permanece mucho tiempo en la oscuridad, las opsinas y el retinal se convierten de nuevo en pigmentos fotosensibles. Además, la vitamina A se convierte en retinal proporcionando todavía más pigmento fotosensible. Este es el proceso de *adaptación a la oscuridad*, que sucede casi cuatro veces más rápido en los conos que en los bastones, aunque los conos se muestran menos sensibles al cambio en la oscuridad. Los conos dejan de adaptarse después de unos minutos, mientras que los bastones, de adaptación más lenta, continúan adaptándose durante muchos minutos, incluso horas, y su sensibilidad aumenta enormemente.

La adaptación también se puede producir por la variación del tamaño pupilar. Este cambio puede ser del orden de 30 veces en una fracción de segundo. También puede tener lugar una adaptación neural en los circuitos que existen en la retina y el cerebro. Si la intensidad de luz aumenta, la transmisión desde las células bipolares a las células horizontales amacrinas y ganglionares también puede aumentar. Aunque la adaptación neural es menos importante que la variación pupilar, los cambios se producen, como en esta última, muy rápidamente.

El valor de los procesos adaptativos a la luz y a la oscuridad es que proporcionan al ojo la posibilidad de cambiar su sensibilidad desde 500 000 a 1 000 000 de veces. Esto se puede apreciar cuando se entra en una habitación oscura procedente de un lugar muy iluminado, que apenas si se ve en ella. Cuando tiene lugar la adaptación a la oscuridad, mejora la visión en la oscuridad. Se estima que la intensidad de la luz del sol es de 10 000 millones de veces mayor que la luz de una noche estrellada. Sin embargo, el ojo puede funcionar en ambas condiciones debido a su enorme intervalo adaptativo.

■ VISIÓN CROMÁTICA (p. 706)

Detección del color: mecanismo tricolor

La sensibilidad espectral de los tres tipos de conos se basa en las curvas de absorción de la luz por los tres pigmentos diferentes de los conos. Todo color visible (diferentes del azul, verde o rojo) es el resultado de la estimulación combinada de dos o más tipos de conos. El sistema nervioso entonces interpreta la proporción de la actividad de los tres tipos de conos como un color. Una estimulación por igual de los conos rojos, verdes y azules se interpreta como luz blanca.

El cambio del color de la luz que ilumina una escena no altera significativamente el matiz del color de la escena; a este fenómeno se conoce como *constancia del color* y se piensa que el mecanismo que lo produce reside en la corteza visual primaria. Cuando falta en la retina un determinado cono hay ciertos colores que no se pueden distinguir. Una persona que

carece de conos rojos se dice que es *protanopo.* El espectro total se acorta por el extremo de las longitudes de ondas largas, debido a la ausencia de conos rojos. La ceguera para los colores rojo-verde es un defecto genético de los varones, pero se transmite a través de la mujer. Los genes del cromosoma X de las mujeres codifican los conos respectivos. Este defecto raramente aparece en la mujer, ya que al tener dos cromosomas X dispone casi siempre de una copia normal del gen.

■ FUNCIÓN NERVIOSA DE LA RETINA (p. 708)

Circuitos nerviosos: seis tipos de células

- *Fotorreceptores*: constan de conos y bastones de los segmentos interno y externo, ambos en la capa fotorreceptora, un cuerpo celular en la capa nuclear externa y un terminal sináptico en la capa plexiforme externa.
- *Células horizontales, células bipolares y células amacrinas*: reciben los impulsos sinápticos en la capa plexiforme externa, tienen sus somas en la capa nuclear interna y forman contactos presinápticos en la capa plexiforme interna.
- *Células ganglionares*: reciben los impulsos sinápticos en la capa plexiforme interna, tienen el soma en la capa de células ganglionares y dan lugar a los axones que discurren por la capa de fibras del nervio óptico.
- Células *interplexiformes*: transmiten las señales en dirección opuesta, desde la capa plexiforme interna a la capa plexiforme externa.

En la fóvea, la vía desde el cono a la célula ganglionar es relativamente directa y puede involucrar a un receptor, a una célula bipolar y a una célula ganglionar. Las células horizontales pueden estar implicadas en la capa plexiforme externa, mientras que las células amacrinas son activas en la capa plexiforme interna. En la retina periférica, donde los bastones son más abundantes, puede converger el impulso de ciertos fotorreceptores sobre una única neurona bipolar, lo que puede tener sólo una salida a la célula amacrina que se prolonga entonces hacia la célula ganglionar. Esto representa la vía para la visión pura de los bastones. Las células amacrinas y las células horizontales proporcionan conexiones laterales.

Los neurotransmisores presentes en la retina son el glutamato, que utilizan los conos y los bastones, y GABA, glicina, dopamina, acetilcolina e indolamina, que utilizan las células amacrinas. No está claro el transmisor utilizado por las células horizontales, las células bipolares o las células interplexiformes.

Comenzando con los fotorreceptores, la transmisión de las señales hasta la capa de células ganglionares sucede única-

mente por *conducción electrotónica* (potenciales graduales) y no por potenciales de acción. La célula ganglionar es la única neurona de la retina que es capaz de generar un potencial de acción; esto asegura que las señales en la retina reflejan exactamente la intensidad de la iluminación, y da a las neuronas de la retina más flexibilidad en sus respuestas características.

Inhibición lateral, contraste y células horizontales

Las prolongaciones de las células horizontales conectan lateralmente con los terminales sinápticos fotorreceptores y con las dendritas de las células bipolares. Los fotorreceptores que quedan en el centro de un haz de luz se estimulan al máximo, mientras que los de la periferia se inactivan por las células horizontales que también se activan por el haz luminoso. Se dice que el *entorno* está inhibido, mientras que la región central está *excitada*, aunque estos términos no puedan ser precisamente correctos. Esta es la base para mejorar el contraste visual. Las células amacrinas también pueden contribuir a mejorar el contraste mediante sus prolongaciones laterales a la capa plexiforme interna. Es interesante que, aunque las células horizontales puedan tener axones, las amacrinas no, y por tanto sus propiedades fisiológicas son muy complejas.

Algunas células bipolares se excitan por la luz

Algunas células bipolares se despolarizan cuando la luz estimula sus receptores o fotorreceptores, mientras que otras se hiperpolarizan. Hay dos posibles explicaciones para esta observación. Una de ellas es que las dos células bipolares simplemente responden de forma diferente al glutamato liberado por el fotorreceptor; una célula bipolar se excita por el glutamato y el otro tipo se inhibe. La otra explicación es que un tipo de célula bipolar puede recibir una señal directa (excitadora) del fotorreceptor, y el otro tipo puede recibir señal inhibidora indirecta de una célula horizontal. La existencia de ciertas células bipolares excitadas y otras inhibidas puede constribuir también al esquema de inhibición lateral.

Células amacrinas

Se han identificado por procedimientos morfológicos o histoquímicos cerca de 30 tipos diferentes de células amacrinas. Algunas de ellas responden intensamente a la llegada del estímulo visual, otras a la salida y otras lo hacen tanto a la llegada como a la salida. Otro tipo responde solo a un estímulo de movimiento. No se puede hacer una generalización sobre el efecto sobre su neurona objetivo, debido a la variedad de neurotransmisores que utilizan esta clase de células.

Tres tipos principales de células ganglionares retinianas (p. 711)

En la retina hay cerca de 1.6 millones de células ganglionares; además, se estima que hay 100 millones de bastones y 3 millones de conos. Esto significa que hay una media de 60 bastones y 2 conos que convergen sobre cada célula ganglionar de la retina. La población de células ganglionares se divide en tres tipos de células, que se designan W, X e Y.

- *Células ganglionares de tipo W*: constituyen cerca del 40 % de todas las células ganglionares, son pequeñas y el soma tiene un diámetro de 10 micras; transmiten los potenciales de acción a la velocidad relativamente lenta de 8 m/s. Reciben la mayoría de las señales de los bastones (a través de células bipolares y amacrinas) y muestran un campo dendrítico relativamente amplio. Estas células parecen ser especialmente sensibles a los movimientos en el campo visual y, dado que dominan las señales procedentes de los bastones, probablemente sean las responsables de la visión adaptada a la oscuridad.
- *Células ganglionares tipo X*: son algo más numerosas que las células tipo W y representan cerca del 55 % del total de las células ganglionares. Tienen un diámetro del soma de 10 a 15 micras y transmiten a una velocidad de unos 14 m/s. Estas células muestran campos dendríticos relativamente pequeños y por ello representan localizaciones discontinuas en el campo visual. Cada célula X recibe al menos una señal procedente de un cono, de forma que es probable que este tipo de célula sea responsable de la visión en color.
- *Células ganglionares tipo Y*: son las de mayor tamaño, con un diámetro para el soma de cerca de 35 micras y una transmisión cercana a los 50 m/s. Como se puede predecir tiene amplios campos dendríticos. Sin embargo, son las más escasas de todas las células glandulares, solamente un 5 % del total. Estas células responden rápidamente a cualquier cambio en el campo visual (tanto en intensidad como en movimiento), pero no son capaces de especificar con exactitud dónde se produce el cambio.

Células ganglionares y actividad continua

Los axones de las células ganglionares son los que forman las fibras del nervio óptico. Incluso cuando no se estimulan transmiten potenciales de acción a frecuencias que oscilan entre 5 y 40 por segundo. Así, las señales visuales se superponen sobre la actividad de fondo o nivel espontáneo de descarga.

Muchas células ganglionares son particularmente sensibles a los cambios de la intensidad de luz. Algunas células responderán con un aumento de actividad cuando la intensidad de luz aumenta, mientras que otras lo harán cuando disminuye la in-

tensidad. Estos efectos se deben a la presencia de células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes. Esta capacidad de respuesta a las fluctuaciones de la intensidad de luz está igualmente desarrollada en las regiones periféricas de la retina y en la fóvea.

Niveles de contraste e inhibición lateral

Se sabe que las células ganglionares responden al contraste de los bordes en vez de a los niveles absolutos de iluminación. Cuando se estimulan los fotorreceptores por una luz difusa uniforme, las células bipolares despolarizantes proporcionan impulsos de salida excitadores, pero a la vez, las células bipolares hiperpolarizantes y las células horizontales pueden proporcionar impulsos de salida inhibidores. Cuando un fotorreceptor en el borde de contraste se estimula por un punto brillante de luz, el fotorreceptor se hiperpolariza, y se transmite una señal despolarizante de su célula bipolar hacia una célula ganglionar que entonces aumenta su actividad. Un fotorreceptor próximo de la región oscura se despolariza y su línea célula bipolar-ganglionar se inactiva. A la vez, una célula horizontal unida al fotorreceptor hiperpolarizado (iluminado) se inactiva porque el fotorreceptor cesa de liberar una sustancia transmisora que despolariza a esa célula horizontal. Por lo tanto, se pierde la influencia hiperpolarizante ejercida por la célula horizontal en el fotorreceptor cercano a la oscuridad, y el fotorreceptor se despolariza aún más. La oscuridad se hace más «oscura» y la luz más «brillante» (se mejora el contraste).

Actividad de la célula ganglionar: señales de color

Algunas células ganglionares se estimulan por los tres tipos de conos; a este tipo de célula ganglionar se considera una señal de luz «blanca». No obstante, la mayoría de las células ganglionares se estimulan por la luz de una longitud de onda y se inhibe por otra. Por ejemplo, la luz roja puede excitar a un tipo particular de célula ganglionar y la verde inhibirla; a este proceso se conoce como *mecanismo de color contrario* y se considera que se *utiliza* para diferenciar el color. El reconocimiento y la percepción del color puede, de hecho, comenzar en la retina a nivel del elemento receptor sensitivo primario, ya que en ella se encuentra el sustrato para llevar a cabo este proceso.

51

El ojo

III. Neurofisiología central de la visión

■ LAS PRINCIPALES VÍAS VISUALES DESDE LA RETINA AL NÚCLEO GENICULADO LATERAL DORSAL Y A LA CORTEZA VISUAL PRIMARIA (p. 715)

Los axones de las células ganglionares de la retina forman el *nervio óptico*. En el *quiasma óptico*, los axones que se originan en la retina nasal se cruzan al otro lado, mientras que los de la retina temporal pasan a través de la parte lateral del quiasma sin cruzarlo. Los axones de la retina continúan por detrás del quiasma formando las *cintillas ópticas,* y la mayoría terminan en el *núcleo geniculado lateral dorsal*. Desde aquí los axones de las neuronas del geniculado se dirigen posteriormente por las *radiaciones geniculocalcarinas* (*ópticas*) para terminar en la *corteza visual primaria (estriada)*. Además, los axones de la retina se extienden a otras regiones del cerebro, entre ellas: 1) el núcleo supraquiasmático (controla los ritmos circadianos); 2) los núcleos pretectales (para los reflejos luminosos pupilares); 3) el colículo superior (el control de los movimientos rápidos de los ojos), y 4) el núcleo geniculado lateral ventral.

Funciones del núcleo geniculado lateral dorsal

El núcleo geniculado lateral dorsal (NGLD) es una estructura laminar formada por seis capas que se distribuyen concéntricamente. La capa más interna es la capa 1, mientras que la más superficial es la 6. Los axones de la retina que terminan en el NGLD provienen de la retina nasal contralateral y de la retina temporal ipsolateral, de manera que transmiten punto a punto la información del campo visual contralateral. Las fibras nasales contralaterales terminan en las capas 1, 4 y 6, mientras que las fibras temporales ipsolaterales lo hacen en las capas 2, 3 y 5. La información de los dos ojos queda segregada en el NGLD cuando reciben impulsos de las células ganglionares X e Y de la retina. Los impulsos de las células Y terminan en las capas 1 y 2, que se denominan capas *magnocelulares* porque contienen neuronas relativamente grandes. Esta es una vía de conducción rápida que es ciega al color y que, por haber pocas

células Y en la retina, no transmite una información de localización exacta. Las capas 3 a 6 se denominan capas *parvocelulares* porque contienen neuronas relativamente pequeñas que reciben impulsos de las células X que transmiten la información del color; y como el número de células ganglionares X de la retina es grande, conducen con precisión las señales de localización punto a punto. De este modo, la información que procede de la retina se procesa al menos por dos vías paralelas.

■ ORGANIZACIÓN Y FUNCIÓN DE LA CORTEZA VISUAL (p. 716)

La *corteza visual primaria*, o área cortical 17 de Brodmann, también se conoce como V-1. Se encuentra en la superficie medial del hemisferio que limita con las paredes de la cisura calcarina cerca del extremo occipital. Recibe los impulsos visuales de cada ojo y contiene la representación de todo el campo de visión contralateral, con el campo visual inferior contenido en el margen superior de la cisura calcarina y el campo visual superior localizado en el margen inferior. La porción macular de la retina está representada posteriormente cerca del polo occipital, mientras que los impulsos de la retina más periférica alcanzan territorios más anteriores que se distribuyen concéntricamente.

La *corteza visual secundaria* (llamada V-2) rodea a la primaria y se corresponde con el área cortical 18 de Brodmann.

La corteza visual primaria tiene una estructura estratificada. La corteza visual primaria está organizada en seis capas que se distribuyen horizontalmente, al igual que las otras áreas del neocórtex. Las fibras geniculadas que proceden de las células ganglionares Y terminan principalmente en una subdivisión de la capa IV denominada IVcα, mientras que las fibras de tipo X terminan principalmente en las capas IVα y IVcβ.

En la V-1 hay también una organización en columnas verticales. Una columna vertical de neuronas tiene un diámetro de unas 50 micras. Esta disposición columnar vertical se extiende por todo el espesor de la corteza, desde la superficie pial hasta la sustancia blanca subcortical subyacente. Como los impulsos talámicos terminan en la capa IV, las señales difunden en las columnas hacia arriba y hacia abajo por circuitos locales.

Intercaladas entre estas columnas están las llamadas *«manchas de color».* Estos grupos de neuronas responden específicamente a las señales de color provenientes de las columnas corticales adyacentes.

Las señales visuales corticales de los dos ojos permanecen separadas a través de proyecciones desde el NGLD a la V-1. En la capa IV, las células de una columna vertical son principalmente responsables de los impulsos que provienen de un ojo, mientras que las neuronas de la columna adyacente son

preferentemente responsables del otro ojo. A esto se denomina *columnas de dominancia ocular.*

Procesamiento en la corteza visual primaria: Señales y dos vías en la corteza de asociación visual

Las conexiones neuronales en la vía de las células Y siguen un curso más *dorsal* desde la V-1, en el área 18 adyacente a la parte rostral (V-2), y luego continúan por encima de la corteza parietal. Esta vía señala el «dónde» de los estímulos, ya que conduce la información que afecta a la localización exacta de la imagen visual en el espacio, la forma burda de la imagen y cuál es su movimiento.

Por el contrario, la vía que sigue un curso más *ventral* y que va desde la V-1 a la adyacente V-2 y a la corteza de asociación temporal, lleva la información de las células X necesaria para el análisis de detalles visuales. Estas señales se utilizan para reconocer texturas, letras y palabras, junto con el color de los objetos y, por tanto, determinan «qué» es el objeto.

■ PATRONES NEURONALES DE ESTIMULACIÓN DURANTE EL ANÁLISIS DE LA IMAGEN VISUAL (p. 719)

La corteza visual detecta la orientación de líneas y bordes. En el Capítulo 50 se vio que la función principal del sistema visual implica la detección del contraste, particularmente de extremos formados por líneas y bordes. Las neuronas de la capa IV de la V-1, denominadas *células simples,* son las principales responsables de que las líneas o los bordes estén alineados con una determinada orientación.

Otras células de la V-1, llamadas *células complejas*, son las responsables de que las líneas y los bordes que tengan una determinada orientación se puedan desplazar una distancia moderada lateral o verticalmente.

Un tercer tipo de célula, conocido como *célula hipercompleja,* se encuentra principalmente en áreas de asociación visual. Estas células detectan líneas o bordes que tienen longitud, ángulos o formas específicas o alguna otra característica relativamente compleja.

Los diversos tipos de neuronas de la corteza visual participan en algunos circuitos que están organizados en *serie*, así como en vías en las que la información se transmite en *paralelo*. Estos modelos de organización funcional son importantes en la visión normal.

Detección neuronal del color

El color se detecta por medio del contraste de colores. Frecuentemente, el color contrasta con una porción blanca de la

escena, lo que supone la base de la *constancia del color,* concepto que se trató en el capítulo 50. El contraste del color se detecta por mecanismos opuestos en los que algunos colores excitan ciertas neuronas e inhiben a otras.

La extirpación de la V-1 produce la pérdida de la visión consciente. Las personas todavía pueden tener la capacidad de reaccionar «reflexivamente» a los cambios de intensidad de la luz, al movimiento en la escena visual y a modelos toscos de estímulos luminosos. Esta actividad se debe principalmente a la actividad en los centros visuales subcorticales, como el colículo superior.

Análisis de los campos visuales: perimetría (p. 720)

El campo visual es el área que ve un ojo, y está dividido en una porción nasal (medial) y una parte temporal (lateral). El proceso mediante el que se analiza el campo visual para cada ojo independientemente se llama *perimetría*. La persona fija la vista en un solo punto situado en el centro del campo visual mientras que se mueve un segundo punto pequeño por fuera y por dentro del campo visual, y la persona reconoce su situación.

Existe un *punto ciego* en la porción del campo visual ocupado por el *disco óptico*. Un punto ciego en cualquier otra parte del campo visual se llama *escotoma*. En la *retinitis pigmentaria* se deposita un exceso de melanina en las zonas degeneradas de la retina. Este proceso comienza generalmente en la periferia de la retina y luego se extiende por la parte central.

Efectos de las lesiones de la vía óptica sobre los campos visuales. La interrupción de las fibras que se cruzan en el quiasma óptico produce una pérdida de visión en la porción temporal del campo visual de cada ojo; este fenómeno se conoce como *hemianopsia bitemporal heterónima*. La sección de una cintilla óptica conduce a la pérdida del campo visual nasal en el ojo ipsolateral y el campo lateral del lado opuesto; este estado se llama *hemianopsia contralateral homónima.* Una lesión que afecte a las radiaciones ópticas de un hemisferio produce un defecto similar. Estas dos lesiones se pueden diferenciar por la presencia o ausencia de reflejos pupilares a la luz. Si se conservan los reflejos, la lesión afecta a las radiaciones ópticas; si no los hay, la lesión puede afectar a las cintillas ópticas que transmiten las señales de la retina a la región pretectal.

Movimientos oculares y su control (p. 721)

Para que una escena visual se interprete correctamente, el cerebro debe mover los ojos hacia la posición adecuada para poder verla. El movimiento del ojo se debe a tres pares de músculos: los rectos interno y externo; los rectos superior e inferior; y los oblicuos superior e inferior. Estos músculos son inerva-

dos por motoneuronas de los núcleos de los nervios craneales tercero, cuarto y sexto. La actividad de estas motoneuronas está inducida por varias áreas del cerebro, que incluyen las células de los lóbulos frontal, parietal y occipital; la formación reticular del tronco encefálico; el colículo superior; el cerebelo y los núcleos vestibulares. Se reconocen tres categorías de movimiento ocular: de fijación, sacádico y de seguimiento.

La *fijación* implica el movimiento de los ojos para enfocar en la fóvea una parte determinada del campo visual. La fijación voluntaria se controla por los campos oculares frontales, área 8 de Brodmann, y un área en el lóbulo occipital que representa una porción de la corteza visual secundaria (área 19).

El movimiento *sacádico* de los ojos es el mecanismo de fijación de puntos sucesivos. Cuando los ojos saltan rápidamente de un objeto a otro, cada salto es un movimiento sacádico. Estos movimientos son muy rápidos, y el cerebro suprime la imagen visual durante el movimiento de manera que característicamente no se es consciente del movimiento punto a punto.

Los movimientos de *seguimiento* suceden cuando los ojos se fijan en un objeto en movimiento. El sistema de control para estos movimientos implica que la transmisión de la información visual al cerebelo tenga lugar por varias rutas. El cerebro entonces calcula la trayectoria del objeto y activa las motoneuronas adecuadas para provocar el movimiento de los ojos y mantener el objeto enfocado en la fóvea.

Los principales responsables de la orientación de los ojos y de la cabeza hacia el estímulo visual (o auditivo) son los colículos superiores. El campo visual está representado «topográficamente» en el colículo superior, independientemente del mapa similar presente en la corteza visual primaria. Se cree que esta actividad se realiza por los impulsos que se transmiten a través de las células ganglionares de tipo Y de la retina (y quizás también las células tipo W). El colículo superior también dirige el giro de la cabeza y del cuerpo hacia el estímulo visual a través de las prolongaciones descendentes del haz tectoespinal. Otros impulsos sensoriales como los de la audición y sensaciones somáticas se canalizan a través del colículo superior y sus conexiones descendentes, de manera que el colículo superior ejerce una acción integradora global con respecto a la orientación de los ojos y del cuerpo hacia varios puntos de estímulo.

■ CONTROL AUTÓNOMO DE LA ACOMODACIÓN Y DE LA APERTURA PUPILAR (p. 724)

Las *fibras parasimpáticas* parten del núcleo de Edinger-Westphal y se dirigen por el nervio oculomotor al ganglio ciliar, donde se originan las fibras posganglionares que se extienden

hasta el ojo por los nervios ciliares. Las *fibras simpáticas* tienen su origen en las células del asta intermediolateral de la médula espinal y pasan al ganglio cervical superior. Las fibras simpáticas posganglionares se prolongan a lo largo de la carótida *interna* y de las arterias oftálmicas hasta alcanzar el ojo.

Cuando los ojos varían la distancia del punto de fijación, el cristalino ajusta su potencia de enfoque de forma adecuada mediante la estimulación adecuada de la inervación autonómica de los músculos ciliares y pupilares de cada ojo.

Cuando los ojos enfocan de lejos a cerca (o viceversa) también deben converger. Esto lleva consigo una activación bilateral de los músculos rectos internos en cada ojo. Las áreas del cerebro que controlan los cambios pupilares y la convergencia están suficientemente separadas, ya que las lesiones pueden interrumpir una función pero no la otra. Por ejemplo, una pupila Argyll-Robertson es aquella que no manifiesta reflejos normales a la luz, pero que tiene capacidad de acomodación. Una pupila como ésta suele aparecer en las personas con sífilis.

52

El sentido del oído

LA MEMBRANA TIMPÁNICA Y LA CADENA DE HUESECILLOS (p. 729)

Conducción del sonido desde la membrana timpánica hasta la cóclea

La membrana timpánica es cónica; anclado en el centro se encuentra el mango del *martillo*, que es el primero de la serie de elementos óseos que constituyen la cadena de huesecillos. El *yunque* está unido al martillo por ligamentos, de manera que los dos huesos se mueven juntos cuando la membrana timpánica mueve al martillo. Por su extremo opuesto el yunque se articula con el *estribo,* que a su vez se apoya en la ventana oval del laberinto membranoso. El martillo también está unido al músculo *tensor del martillo*, que mantiene la membrana timpánica tensa.

La cadena de huesecillos ajusta la impedancia entre las ondas sonoras del aire y las vibraciones sonoras del líquido coclear. La amplitud del desplazamiento del estribo en la ventana oval es sólo las tres cuartas partes de la del mango del martillo. La cadena de huesecillos no amplifica las ondas sonoras aumentando el *movimiento* del estribo como vulgarmente se cree; en realidad, el sistema aumenta aproximadamente 1.3 veces la *fuerza* del movimiento. Puesto que la superficie de la membrana timpánica es relativamente mayor que la superficie de la ventana oval (55 milímetros cuadrados y 3.2 milímetros cuadrados, respectivamente), el sistema de palancas multiplica por 22 la presión de la onda sonora ejercida contra la membrana timpánica. El líquido del interior del laberinto membranoso tiene mucha más inercia que el aire; por tanto, el aumento de la presión añadida por la cadena de huesecillos es necesaria para producir la vibración en el líquido. La membrana timpánica y los huesecillos proporcionan juntos el *ajuste de impedancia* entre las ondas sonoras del aire y las vibraciones sonoras del líquido del laberinto membranoso. En ausencia de la cadena de huesecillos, el sonido normal apenas es perceptible.

La contracción de los músculos estapedio y tensor del tímpano atenúan la conducción del sonido. Cuando se transmiten sonidos extremadamente fuertes a través de la cadena de huesecillos, el músculo *estapedio* actúa como antago-

nista del tensor del tímpano y se produce un reflejo amortiguador del martillo. De esta forma, aumenta la rigidez de la cadena de huesecillos, y por ello se reduce enormemente la conducción del sonido de baja frecuencia. Es interesante recordar que este mecanismo se utiliza para disminuir la sensibilidad auditiva a la propia voz.

Transmisión del sonido a través del hueso

La vibración del cráneo puede estimular a la cóclea, ya que ésta se encuentra totalmente rodeada por hueso. Cuando se utiliza un diapasón en la frente o en la región mastoide del cráneo, se puede oír un sonido zumbante. Sin embargo, la energía disponible en el aire no es suficiente, incluso en sonidos relativamente fuertes, para que pueda oírse a través de la conducción por el hueso.

■ LA CÓCLEA (p. 730)

Anatomía funcional

La cóclea consta de tres tubos enrollados unidos por sus lados. La *rampa vestibular* y la *rampa media* están separadas por la membrana vestibular (membrana de Reissner); la rampa media y la *rampa timpánica* están separadas por la membrana basilar. El *órgano de Corti* se encuentra en el interior de la rampa media, sobre la superficie de la membrana basilar. El techo del órgano de Corti está formado por la membrana tectoria. En el extremo de la cóclea opuesto a las ventanas oval y redonda, la rampa vestibular se continúa con la rampa timpánica en el helicotrema. La rigidez global de la membrana basilar es 100 veces menor en el helicotrema que en las proximidades de la ventana oval. Esto significa que la porción más rígida, próxima a la ventana oval, es más sensible a las vibraciones de alta frecuencia, mientras que la porción más blanda del extremo del helicotrema responde a las vibraciones de baja frecuencia.

Transmisión de las ondas sonoras

Cuando una onda sonora golpea la membrana timpánica, los huesecillos se ponen en movimiento y la base del estribo es empujada contra la membrana oval hacia el laberinto membranoso. Este efecto inicia una onda que viaja a lo largo de la membrana basilar hacia el helicotrema.

Las diferentes frecuencias sonoras inducen patrones de vibración. El patrón de vibración iniciado en la membrana basilar es diferente para las diferentes frecuencias sonoras. Cada onda es relativamente débil al principio, pero se fortalece cuando llega a la porción de la membrana basilar que tiene una frecuencia de resonancia igual a la de la onda sonora. En este punto, la onda se extingue y no afecta al resto de la membrana basilar. Además, la velocidad con que viaja la onda es mayor cerca de la ventana oval y luego disminuye gradualmente según avanza hacia el helicotrema.

Las diferentes amplitudes de sonido inducen patrones de vibración. La amplitud máxima de vibración para las frecuencias sonoras se extiende de forma organizada sobre la superficie de la membrana basilar. Por ejemplo, la vibración máxima para un sonido de 8000 ciclos por segundo (Hertz o Hz) tiene lugar cerca de la ventana oval, mientras que para un sonido de 200 Hz se localiza en las cercanías del helicotrema. El método principal para la discriminación de sonidos es el «lugar» de máxima vibración en la membrana basilar para ese sonido.

Función del órgano de Corti (p. 733)

Impulsos nerviosos como respuesta a la vibración de la membrana basilar

Las células receptoras del órgano de Corti son de dos tipos: *células ciliadas internas* y *células ciliadas externas*. Hay unas 3500 células ciliadas internas que se disponen en una hilera, y cerca de 12 000 células ciliadas externas dispuestas en tres o cuatro hileras. Cerca del 95 % de las fibras sensoriales del octavo nervio craneal que inervan la cóclea hacen sinapsis con las células ciliadas internas. Los cuerpos celulares correspondientes a estas fibras sensitivas se encuentran en el ganglio espiral, que se localiza en el interior del modiolo óseo (el centro) que sirve de soporte a un extremo de la membrana basilar. Las prolongaciones centrales de estas células ganglionares entran en la médula rostral del tronco encefálico y hacen sinapsis en el núcleo coclear.

La vibración de la membrana basilar excita a las células ciliadas. La superficie apical de las células ciliadas da lugar a numerosos estereocilios y a un cinocilio que se proyectan hacia arriba y hacia el interior de la membrana tectoria que los recubre. Cuando vibra la membrana basilar, los cilios de las células ciliadas que están embebidos en la membrana tectoria baten en una dirección y luego en otra, y es este movimiento el que abre mecánicamente los canales para la entrada de iones y despolariza la célula ciliada.

Potenciales de receptor en la célula ciliada y excitación de las fibras nerviosas auditivas. Los aproximadamente 100 cilios que sobresalen de la superficie apical de las células ciliadas se van haciendo cada vez más largos desde la región de fijación de la membrana basilar hacia el modiolo. El más largo de estos cilios es el denominado cinocilio. Cuando los estereocilios baten hacia el cinocilio, se abren los canales para el potasio en la membrana ciliar, el potasio entra y la célula ciliada se despolariza. Exactamente sucede lo contrario cuando los cilios se alejan del cinocilio; esto es, la célula ciliada se hiperpolariza. El líquido que baña a los cilios y a la superficie apical de las células ciliadas es la *endolinfa*. Este líquido acuoso es diferente de la *perilinfa* de las rampas vestibular y timpánica, que como líquido extracelular tiene abundante sodio y poco potasio. La endolinfa se segrega por la estría vascular, un epitelio especializado de la pared de la rampa media, y tiene potasio *elevado* y sodio *bajo*. El potencial eléctrico a lo largo de la endolinfa, denominado potencial endococlear, se aproxima a +80 milivoltios; el potencial intracelular de la célula ciliada es de unos −70 milivoltios. Por tanto, la diferencia de potencial a lo largo de la membrana del cilio y de la superficie apical de las células ciliadas es de unos 150 milivoltios; esto aumenta enormemente su sensibilidad.

La frecuencia del sonido y el principio de «localización»

El sistema nervioso determina la frecuencia del sonido por el punto de máxima estimulación a lo largo de la membrana basilar. Los sonidos de alta frecuencia en el extremo del espectro estimularán al máximo el extremo basal próximo a la ventana oval. Los de baja frecuencia activarán al máximo el extremo apical cerca del helicotrema. Sin embargo, las frecuencias de sonido por debajo de los 200 Hz se discriminan de manera diferente. Estas frecuencias ocasionan *descargas* de impulsos sincronizadas a la misma frecuencia en el octavo nervio craneal, y las células del núcleo coclear que reciben los impulsos de estas fibras pueden diferenciar las distintas frecuencias.

Volumen del sonido

1. A medida que el sonido se hace más fuerte, aumenta también la amplitud de la vibración en la membrana basilar y las células ciliadas se activan más rápidamente.
2. El aumento de la amplitud de la vibración hace que se activen más células ciliadas y la sumación espacial mejora la señal.

3. Las células ciliadas externas se activan por vibraciones de gran amplitud. En cierto modo estas células comunican al sistema nervioso que el sonido ha sobrepasado un cierto nivel que delimita una gran intensidad.

El sistema auditivo puede discriminar entre un susurro suave hasta un ruido fuerte, lo que puede representar un incremento aproximado de 1 billón de veces de la energía sonora. De esta manera, la escala de intensidades está comprimida por el cerebro para proporcionar un amplio margen de discriminación sonora.

Debido a las amplias variaciones de sensibilidad al sonido, la intensidad se expresa como el logaritmo de la intensidad real. La unidad de intensidad sonora es el *belio* y los niveles de sonido se expresan en unidades de 0.1 belios, esto es 1 *decibelio*.

En las personas, el umbral de audición es distinto según las diferentes intensidades. Por ejemplo, un tono a 3000 Hz puede oírse a un nivel de intensidad de 70 decibelios, mientras que un tono a 100 Hz solamente se puede oír si su intensidad es 10 000 veces mayor.

El intervalo de audición esta comprendido entre 20 y 20 000 Hz, pero, de nuevo, el nivel de intensidad es importante porque a un nivel de 60 decibelios, el intervalo de frecuencia es solamente de 500 a 5000 Hz. Para oír el intervalo completo de sonido, el nivel de intensidad debe ser muy alto.

■ MECANISMOS CENTRALES DE LA AUDICIÓN (p. 736)

Anatomía de las vías centrales auditivas

Las fibras sensitivas primarias que proceden del ganglio espiral entran en el tronco encefálico y terminan en los *núcleos cocleares ventral* y *dorsal*. Desde aquí, las señales se envían al *núcleo olivar superior* contralateral (e ipsolateral), donde las células dan lugar a fibras que entran en el lemnisco lateral y terminan en el *colículo inferior*. A partir de aquí, las células se prolongan hacia el *núcleo geniculado medial* del tálamo y desde aquí las señales se transmiten a la corteza auditiva primaria, a la *circunvalación temporal transversal de Heschel*. Es importante comprender que: 1) las señales a partir de su salida del núcleo coclear se transmiten bilateralmente a través de las vías centrales con un predominio colateral; 2) las colaterales desde las vías centrales hacen sinapsis en la formación reticular del tronco encefálico, y 3) las representaciones espaciales de la frecuencia sonora (organización tonotópica) se encuentran en muchos niveles de varios grupos de células de las vías centrales auditivas.

Función de la corteza auditiva primaria en la audición

La corteza auditiva primaria se corresponde con las áreas 41 y 42 de Brodmann. Rodeando a estas áreas está el área 22, una parte de la cual se considera la corteza auditiva secundaria.

En la corteza auditiva primaria se han descrito al menos seis representaciones tonotópicas (mapas) diferentes de frecuencias de sonido. La pregunta de por qué existen estos mapas separados todavía no tiene respuesta, pero se presupone que cada región selecciona alguna característica particular del sonido o percepción del sonido y realiza un análisis de la misma.

La destrucción bilateral de la corteza auditiva primaria no elimina la capacidad de detectar sonidos; sin embargo, hace difícil la *localización de sonidos* en el medio. Las lesiones en la corteza auditiva secundaria interfieren la capacidad de interpretar el *significado* de sonidos particulares. Esto es particularmente exacto en lo que se conoce como *afasia receptiva* para la interpretación de la palabra oída.

Mecanismo para la localización del sonido

El núcleo olivar superior se divide en dos partes: *medial* y *lateral*. El subnúcleo lateral determina la dirección del sonido al detectar la diferencia de la intensidad del sonido transmitida por los dos oídos. El subnúcleo medial localiza el sonido al detectar la diferencia en el tiempo de llegada a los dos oídos. Las señales de salida hacia las células individuales del núcleo lateral se separan de tal manera que las señales del oído derecho alcanzan un sistema dendrítico, mientras que las señales que vienen del oído izquierdo hacen sinapsis con un sistema dendrítico distinto de la misma neurona.

Prolongaciones centrífugas del sistema auditivo

Cada nivel de elaboración de la vía auditiva central da lugar a fibras descendentes o retrógadas que se prolongan por detrás hacia el núcleo coclear e incluso hasta la misma cóclea. Estas conexiones centrífugas son más marcadas en el sistema auditivo que en otros sistemas. Se especula que estas conexiones permiten una atención más selectiva a ciertas características sonoras.

Alteraciones frecuentes de la audición

Las dificultades para la audición se pueden determinar con un audiómetro, que permite suministrar independientemente a

cada oído frecuencias de sonido específicas. Cuando un paciente sufre *sordera nerviosa* la conducción nerviosa se ve afectada tanto a través del aire como del hueso, y la lesión generalmente afecta a uno o más componentes nerviosos del sistema auditivo. Cuando sólo está afectada la conducción a través del aire la lesión afecta generalmente a la cadena de huesecillos. Esto generalmente se debe a infecciones crónicas del oído medio.

53

Los sentidos químicos: gusto y olfato

El sentido del gusto es fundamentalmente una función de los *calículos gustativos*, pero el sentido del olfato contribuye sustancialmente a la percepción del gusto. La textura de los alimentos detectada por los receptores táctiles de la boca también contribuye a la sensación del gusto.

■ SENSACIONES PRIMARIAS DEL GUSTO (p. 741)

Hasta el momento se han identificado 13 receptores de sustancias químicas diferentes. Son las siguientes:

2 receptores de sodio
2 receptores de potasio
1 receptor de cloruro
1 receptor de adenosina
1 receptor de iones hidrógeno
1 receptor de inosina
2 receptores de sabor dulce
2 receptores de sabor amargo
1 receptor de glutamato.

Con fines prácticos, la actividad de estos receptores se ha agrupado en cuatro categorías denominadas *sensaciones primarias del gusto;* éstas son: *agrio, salado, dulce* y *amargo*.

- Sabor *agrio*: está producido por las sustancias ácidas y la intensidad del gusto es proporcional al logaritmo de la concentración de iones hidrógeno.
- Sabor *salado*: se debe principalmente a los cationes de sales ionizadas, aunque algunas sales también activan receptores adicionales; esto explica las ligeras diferencias entre gustos salados.
- Sabor *dulce*: se produce por la activación de algunos tipos de receptores por azúcares, glicoles, alcoholes, aldehídos y otras sustancias orgánicas.
- Sabor *amargo*: también se produce la activación de diversos receptores que están asociados con sustancias orgánicas. De ellas hay dos que son más comunes: las sustancias orgánicas de cadena larga que contienen nitrógeno, y los alcaloides. Entre estos últimos se incluyen ciertos fármacos como qui-

nina, cafeína, estricnina y nicotina. El sabor amargo intenso suele hacer que las personas rechacen estas sustancias, y esto está relacionado con el hecho de que ciertas toxinas peligrosas encontradas en algunas plantas son alcaloides.

Umbral del sabor

Para percibir una sustancia como salada necesita ser 0.01 M, mientras que la quinina se reconoce como amarga con tan solo una concentración de 0.000008 M. Esta alta sensibilidad tiene relación con la idea de que el amargo sirve como función protectora contra los alcaloides peligrosos. Algunas personas son «ciegas para el gusto» para ciertas sustancias, lo que posiblemente se deba a la variación normal apreciada en la presencia o en el número de ciertas clases de receptores.

Los calículos gustativos y su función

Un calículo gustativo se compone de cerca de 50 células epiteliales modificadas, algunas de las cuales son células de sostén llamadas *células sustentaculares,* mientras que otras son las verdaderas *células receptoras*. Estas últimas se regeneran continuamente por división mitótica a partir de las células epiteliales circundantes. En los mamíferos inferiores la vida media de una célula gustativa es de alrededor de 10 días, pero en el ser humano se desconoce. La superficie apical de las células gustativas se disponen alrededor de un *poro gustativo*. Desde el poro sobresalen microvellosidades o pelos gustativos que son las que proporcionan la superficie receptora para las moléculas del gusto. Entretejido con los cuerpos celulares de las células gustativas hay fibras nerviosas sensitivas que forman los elementos postsinápticos y que responden a la actividad de las células gustativas.

Los adultos poseen de 3000 a 10 000 calículos gustativos en la lengua y están relacionados con tres tipos de *papilas*. Las papilas *fungiformes* se encuentran sobre los dos tercios anteriores de la lengua, las papilas *circunvaladas* forman una línea en V sobre el tercio posterior de la lengua, y las papilas *foliadas* se encuentran a lo largo de los bordes laterales de la lengua. También se encuentran un pequeño número de papilas gustativas sobre el paladar, los pilares amigdalinos y la epiglotis, así como en el esófago proximal. Cada calículo gustativo responde a sólo uno de los cuatro estímulos principales del sabor, excepto cuando están presentes en concentraciones elevadas; entonces se puede estimular más de un tipo de receptor.

Las células gustativas, como otras células receptoras, producen un *potencial receptor.* La aplicación de una sustancia a la que se es sensible hace que la célula gustativa se despolarice, y el grado de despolarización está relacionado con la concentración de la sustancia con sabor. La unión de una sustancia con

sabor a su receptor abre los canales iónicos específicos que permiten la entrada de sodio en la célula. La sustancia con sabor provoca una respuesta rápida en la fibra sensitiva asociada que en pocos segundos se adapta a un nivel más bajo. Después, la saliva lava y arrastra fuera del receptor a la sustancia con sabor.

Transmisión de las señales gustativas hacia el sistema nervioso central

Las fibras gustativas de los dos tercios anteriores de la lengua viajan primero por las ramas del nervio trigémino y luego se unen en la cuerda del tímpano, una rama del nervio facial. La sensación gustativa del tercio posterior de la lengua se transmite por las fibras del nervio glosofaríngeo, mientras que las fibras gustativas de la epiglotis o de otras áreas próximas se transmiten por las ramas del nervio vago. Desde su entrada en el tronco encefálico, todas las fibras gustativas se canalizan en el *tracto solitario* y hacen sinapsis en la porción rostral del *núcleo del tracto solitario*. Desde aquí, los axones pasan rostralmente por una vía mal definida al *núcleo ventromedial* del tálamo, y luego, a la corteza cerebral en la región ventral de la circunvolución poscentral, que se incurva dentro de la cisura lateral.

Además de la vía cortical para la percepción del gusto, los *reflejos gustativos* implican a fibras que viajan directamente desde el tracto solitario a los núcleos salivales superior e inferior, y éstos a su vez contienen neuronas parasimpáticas preganglionares para la activación final de la secreción de saliva por las glándulas submandibulares, sublinguales y parótidas. Aunque algunas de las cualidades adaptativas del gusto son el resultado de la actividad a nivel del receptor, la mayor adaptación del gusto evidentemente sucede a través de mecanismos centrales que todavía no se conocen bien.

■

EL SENTIDO DEL OLFATO (p. 745)

El sentido del olfato es probablemente el menos comprendido en el ser humano, quizás porque es un fenómeno muy subjetivo, y si se compara con ciertos animales, está muy poco desarrollado.

Epitelio olfativo

La superficie receptora para el olfato se localiza en la parte superior de la cavidad nasal y en general su superficie es de unos 2.4 centímetros cuadrados. Las células receptoras olfativas son neuronas bipolares que derivan del sistema nervioso central. Por lo general hay cerca de 100 millones de estas célu-

las en cada persona intercaladas con un número mucho menor de *células sustentaculares*. La superficie apical de las células receptoras muestra una prominencia que emite de 6 a 12 pelos olfativos o cilios; éstos se extienden por el moco que hay en la superficie epitelial y son los que contienen los receptores. Dispersas entre las células receptoras hay glándulas de Bowman que secretan moco sobre la superficie epitelial.

Estimulación de las células receptoras olfativas

Las moléculas olorosas difunden por el moco y se unen a receptores proteicos que están acoplados con una proteína-G citoplásmica. Bajo estimulación, la *subunidad alfa* de la proteína-G se separa y activa la adenil ciclasa, que a su vez conduce a la formación de AMPc. Después, este AMPc activa los canales de sodio, entran los iones sodio a la célula y ésta se despolariza, lo que conduce a la producción de potenciales de acción en las fibras sensitivas olfativas. Este proceso de despolarización multiplica el efecto excitador de una molécula de olor débil y mejora enormemente la sensibilidad del sistema.

La intensidad de la estimulación olfativa, como el sentido del gusto, es proporcional al logaritmo de la intensidad del estímulo. Los receptores se adaptan aproximadamente un 50 % en el primer segundo, y a continuación se adaptan muy poco y muy lentamente. Aunque la mayoría de los olores parece que se adaptan casi hasta desaparecer en uno o dos minutos, este no es un proceso fisiológico del receptor sino más bien una función del mecanismo central que modifica la percepción. Esto se puede relacionar con el gran número de fibras centrífugas que desde las regiones olfativas del cerebro vuelven al bulbo olfativo.

Búsqueda de las sensaciones primarias del olfato

Se ha sugerido que existen al menos 100 sensaciones diferentes del olor, pero se han reducido a las siete sensaciones olfativas primarias: *alcanforado, etéreo, almizclado, picante, floral, pútrido* y *mentolado*.

El olfato, incluso más que el gusto, está asociado con cualidades afectivas agradables o desagradables. Algunas moléculas olorosas tienen un umbral extremadamente bajo, del orden de 25 milmillonésima parte de miligramo. Sin embargo, el intervalo de sensibilidad es de sólo 10 a 50 veces por encima del nivel del umbral, lo que es relativamente bajo si se compara con otros sistemas sensitivos.

Transmisión de las señales del olor al sistema nervioso central

El bulbo olfativo se halla sobre la lámina cribosa del hueso etmoide que separa las cavidades craneal y nasal. Los nervios

olfativos pasan a través de las perforaciones de la lámina cribosa y entran en el bulbo olfativo, donde terminan relacionándose con los glomérulos. Estos son grupos enmarañados de dendritas de las células mitrales y de las células en penacho, así como de las fibras nerviosas olfativas. Los axones de las células mitrales y en penacho alcanzan el bulbo olfativo a través del tracto olfativo, y entran en las regiones especializadas de la corteza sin pasar previamente por el tálamo.

El *área olfativa medial* está representada por los núcleos septales que se proyectan en el hipotálamo y otras regiones que controlan el comportamiento. Se considera que este sistema está implicado en funciones primitivas como lamerse, la salivación y otros comportamientos alimentarios.

El *área olfativa lateral* consta de las regiones prepiriforme, piriforme y cortical amigdalina. Desde estas áreas, las señales se dirigen hacia estructuras límbicas menos primitivas, como el hipocampo. Aparentemente, este sistema es el que asocia ciertos olores con respuestas específicas de comportamiento.

Otra vía, que constituye una novedad filogenética, se proyecta en el núcleo talámico dorsomedial y luego en la corteza orbitofrontal.

Las fibras que se originan en el cerebro se dirigen en sentido centrífugo hasta alcanzar las células granulares del bulbo olfativo. Estas células inhiben a las neuronas en penacho y a las neuronas mitrales del bulbo, y de esta forma se agudiza la capacidad para distinguir los distintos olores.

UNIDAD

XI

El sistema nervioso

C. Neurofisiología motora e integradora

54. Funciones motoras de la médula espinal; reflejos medulares
55. Control de la función motora por la corteza y el tronco encefálico
56. Cerebelo, ganglios basales y control motor general
57. Corteza cerebral; funciones intelectuales del cerebro; aprendizaje y memoria
58. Mecanismos cerebrales de la conducta y la motivación: el sistema límbico y el hipotálamo
59. Estados de actividad cerebral: sueño; ondas cerebrales; epilepsia; psicosis
60. El sistema nervioso autónomo; la médula suprarrenal
61. Flujo sanguíneo cerebral, líquido cefalorraquídeo y metabolismo cerebral

54

Funciones motoras de la médula espinal; reflejos medulares

Cuando se analizan las funciones del sistema nervioso es frecuente que se relegue a la médula espinal a un papel secundario respecto al del cerebro. Sin embargo, en la médula espinal existen circuitos que procesan la información sensitiva y son capaces de generar una actividad motora compleja. Además, está claro que si la médula espinal y sus conexiones directas con el músculo esquelético no están intactas, incluso las funciones más avanzadas y complejas del cerebro no pueden llevar a cabo el control del movimiento.

■ ORGANIZACIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL PARA LAS FUNCIONES MOTORAS (p. 751)

Las *motoneuronas de las astas anteriores* están presentes en toda la médula espinal; dan lugar a axones que salen de la médula a través de sus raíces ventrales y luego pasan distalmente por los nervios periféricos para inervar los músculos esqueléticos estriados. El conjunto de una motoneurona y todas las fibras musculares que inerva recibe el nombre de *unidad motora*.

Las motoneuronas de las astas ventrales de la médula espinal son de dos tipos: motoneuronas alfa y gamma. Las *motoneuronas alfa* son las de mayor tamaño; dan lugar a los axones mielinizados que tienen un diámetro medio de unas de 14 micras y que conducen potenciales de acción a una velocidad muy rápida. Las *motoneuronas gamma* son bastante más pequeñas y dan lugar a axones más pequeños con un diámetro medio de unas 5 micras y conducen potenciales de acción a una velocidad inferior a la de las motoneuronas alfa.

Las *interneuronas* constituyen un tercer tipo celular de la médula espinal que contribuye a las funciones sensitiva y motora. Son muy numerosas y diversas (hasta 30 veces más numerosas que las motoneuronas), y muy excitables, capaces de disparar espontáneamente hasta 1500 veces por segundo. Las interneuronas reciben la mayor parte de los impulsos sinápticos que llegan a la médula espinal, tanto los que se refieren a la información sensitiva como las señales descendentes de los centros superiores del cerebro.

Las *células de Renshaw* constituyen una variedad particular de interneuronas; reciben los impulsos que proceden de las ramas colaterales de los axones de las motoneuronas y luego, a través de su propio sistema axonal, proporcionan conexiones inhibidoras con las mismas motoneuronas o con las circundantes. Esto sugiere que el sistema motor, como los sistemas sensitivos, utiliza mecanismos de inhibición lateral para concentrar, o agudizar, sus señales. Otro tipo de interneuronas son las *neuronas propioespinales;* son las responsables de la conexión, en dirección ascendente o descendente, de uno o varios segmentos adyacentes de la médula.

■ RECEPTORES SENSITIVOS MUSCULARES: HUSOS MUSCULARES, ÓRGANOS TENDINOSOS DE GOLGI

Función receptora del huso muscular (p. 753)

La retroacción sensitiva del músculo esquelético comprende: 1) la longitud actual del músculo, y 2) la tensión actual del músculo. La estimación de la longitud la proporciona el *huso muscular*, mientras que la información de la tensión la proporciona el *órgano tendinoso de Golgi*.

El *huso muscular* tiene de 3 a 10 milímetros de longitud y está formado por 3 a 12 finas fibras musculares intrafusales, que realmente son fibras de músculo estriado. Los extremos distales de cada fibra están unidos a un músculo esquelético extrafusal asociado. La región central de cada fibra intrafusal carece de los elementos contráctiles actina-miosina y en su lugar, forma una cápsula que contiene varios núcleos. Cuando los núcleos se encuentran más o menos alineados, la fibra recibe el nombre de *fibra de la cadena nuclear*, y cuando los núcleos simplemente forman agregados o grupos en la región central, la fibra se denomina *fibra de la bolsa nuclear*. Generalmente, un huso muscular contendrá de una a tres fibras de la bolsa nuclear, y de tres a nueve fibras de la cadena nuclear. Los relativamente pequeños *axones de las motoneuronas gamma* inervan los elementos contráctiles que se encuentran distalmente en cada fibra intrafusal.

Hay dos tipos de fibras sensitivas asociadas con las fibras intrafusales del huso muscular. Uno de ellos es el denominado terminación *primaria*, o terminación anuloespiral, que es una fibra sensitiva mielínica primaria con un diámetro medio de 17 micras y una velocidad de conducción rápida de 70 a 120 m/s. En el huso muscular suele haber al menos una fibra del tipo II, secundaria o en florero; tiene un diámetro medio de 8 micras, está ligeramente mielinizada y es de conducción más lenta que la de tipo Ia. La terminación primaria se enrolla alrededor de la región central (nuclear) de las fibras intrafusales de la bolsa nuclear y de la cadena nuclear, mientras que las terminaciones

secundarias forman numerosas y pequeñas ramas terminales, que se agrupan únicamente alrededor de la región nuclear de las fibras intrafusales de la cadena nuclear.

Respuestas estática y dinámica del huso muscular

Cuando la región central del huso se estira *lentamente*, el número de impulsos transmitidos desde terminaciones primarias y secundarias aumenta proporcionalmente al grado de alargamiento; este efecto se llama *respuesta estática*. Puesto que las fibras de la cadena nuclear están inervadas por fibras sensitivas primarias y secundarias, se piensa que estas fibras infrafusales son responsables de la respuesta estática.

Cuando aumenta *repentinamente* la longitud de un huso, la fibra sensorial primaria manifiesta una respuesta enérgica que se conoce como *respuesta dinámica*, y responde a la variación de la longitud del huso. Debido a que la mayoría de las fibras de la bolsa nuclear están principalmente asociadas con terminaciones primarias, se admite que son las responsables de la respuesta dinámica.

Control de las respuestas dinámica y estática por motoneuronas gamma

Las motoneuronas gamma se dividen en dos categorías que están basadas en el tipo de fibra intrafusal que inervan. Las motoneuronas gamma que se distribuyen en las fibras nucleares de la bolsa se llaman *dinámicas*, mientras que las que se distribuyen por las fibras nucleares de cadena se denominan *estáticas*. La estimulación de una motoneurona gamma dinámica aumenta únicamente la respuesta dinámica, mientras que la estimulación de las motoneuronas gamma estáticas aumenta sólo la respuesta estática.

Los husos musculares muestran un nivel de actividad continuo o de fondo que puede modularse por arriba (aumentando las descargas) o por debajo (disminuyendo las descargas), según sea necesario para la marcha de la actividad muscular.

Reflejo de estiramiento: activación del huso muscular.

Las fibras sensitivas de tipo Ia entran en la médula espinal a través de las raíces dorsales y dan lugar a ramas que, o bien terminan en la médula cerca del nivel de entrada, o bien ascienden al cerebro. Las que terminan en la médula, hacen sinapsis directamente (monosinápticas) con las motoneuronas alfa del asta ventral que inervan las fibras extrafusales del *mismo* músculo donde se originan las fibras sensitivas primarias. Este circuito es la base del *reflejo de estiramiento*. Por lo gene-

ral, este reflejo comprende dos fases: una fase dinámica que se produce durante el estiramiento del huso, y una fase estática que se produce cuando el músculo ha dejado de estirarse y alcanza una nueva longitud estática. Una función importante del reflejo de estiramiento es el *efecto amortiguador* de los movimientos oscilatorios o espasmódicos. Cuando los mecanismos sensitivos del huso no funcionan adecuadamente, aparece una contracción repetitiva inusual denominada *espasmo clónico o clono*.

Función de los husos musculares durante el movimiento voluntario

Aproximadamente el 31 % de los axones que se distribuyen a cualquier músculo son de motoneuronas gamma. Sin embargo, cuando las señales se transmiten desde la corteza motora o de otros centros de control, tanto las motoneuronas alfa como las motoneuronas gamma están *co-activadas*. La estimulación de las motoneuronas gamma durante la contracción de un músculo mantiene la sensibilidad del huso y evita que se «afloje» y pare su salida. El sistema de motoneuronas gamma está principalmente influido por las proyecciones que descienden de las regiones facilitadoras de la formación reticular del tronco encefálico, que a su vez están inducidas por las salidas del cerebelo, los ganglios basales y la corteza cerebral.

Aplicaciones clínicas del reflejo de estiramiento

El médico puede determinar el estado general de la actividad refleja comprobando el reflejo de estiramiento de un cierto número de localizaciones articulares claves. Por ejemplo, al golpear el tendón rotuliano de la rodilla se estiran los husos del cuadriceps, y esto normalmente provoca una contracción refleja de un grupo de músculos (reflejo de estiramiento) que, a su vez, producen una sacudida de la rodilla. Un reflejo demasiado fuerte o demasiado vivo puede indicar un tipo de problema, mientras que un reflejo débil o ausente puede sugerir otro tipo de problemas.

El *clono,* una contracción alternante de músculos agonistas y antagonistas que atraviesan una articulación, es una señal de un funcionamiento anormal del reflejo de estiramiento. A menudo, el clono destaca mucho en el tobillo, donde una dorsiflexión rápida y mantenida provocada por el examinador puede descubrir movimientos sostenidos de oscilación (flexión y extensión alternantes) del pie en la articulación de la rodilla. Esto es un signo de que los circuitos que median el reflejo de estiramiento en la médula no están influidos adecuadamente por las fibras descendentes del cerebro.

Reflejo tendinoso de Golgi: control de la tensión muscular

El órgano tendinoso de Golgi es un receptor encapsulado a través del cual pasa un pequeño haz de fibras tendinosas musculares, justo antes de su inserción ósea. Las fibras sensitivas intercaladas y entrelazadas con las fibras del tendón se estimulan cuando aumenta la *tensión* impuesta por la contracción muscular. El órgano tendinoso, al igual que el huso muscular, responde intensamente cuando el tendón se estira (respuesta dinámica) y luego decae hasta alcanzar un nivel estable que es proporcional al grado de tensión (respuesta estática).

Las señales procedentes del órgano tendinoso se transmiten a través de gruesas fibras mielínicas del tipo Ib, cuya conducción es casi tan rápida como la de las fibras del tipo Ia de los husos musculares. Una vez que entran en la médula estas fibras se ramifican; algunas ramificaciones terminan localmente en el grupo de interneuronas, y otras entran en las grandes vías ascendentes. Las interneuronas inhibidoras locales unen la señal de salida del órgano tendinoso con las motoneuronas alfa que inervan aquellos músculos con los que está asociado el órgano tendinoso. A diferencia de las señales de salida del huso muscular, que excitan las motoneuronas con las que están relacionadas, el órgano tendinoso produce la *inhibición* de las motoneuronas con las que está conectado. Esta retroacción negativa impide que el músculo se dañe cuando se sobrepasa el límite de tensión. Además, por sus prolongaciones ascendentes, los órganos tendinosos proporcionan señales al cerebelo y a las áreas motoras de la corteza cerebral que serán utilizadas por estos centros en el control del movimiento.

■ REFLEJO FLEXOR Y REFLEJOS DE RETIRADA (p. 759)

El *reflejo de retirada (o flexor)* se desencadena por los receptores del dolor, generalmente por aquellos que se localizan en la piel. Para alejar del estímulo doloroso a la parte del cuerpo afectada se requieren músculos activados, y aunque suelen ser los músculos flexores de las piernas, el reflejo no se limita a estos músculos. Las fibras sensitivas que llevan estas señales terminan en la agrupación de interneuronas de la médula espinal, la mayoría de las cuales proporcionan impulsos excitadores a las motoneuronas correspondientes de las astas ventrales, mientras que otras inhiben a las motoneuronas que inervan los músculos antagónicos. Este último mecanismo se conoce como *inhibición recíproca.*

■ REFLEJO EXTENSOR CRUZADO (p. 760)

Junto con el reflejo flexor suele actuar el *reflejo extensor cruzado*. Para apartar una extremidad del cuerpo de un estímulo doloroso puede ser necesaria la intervención de una o más partes del cuerpo. Por ejemplo, si se retirase un pie sería necesario que el otro pie soportase todo el cuerpo. En esta situación, las interneuronas que reciben la señal dolorosa procedente de un pie se pueden prolongar a través de la línea media para excitar las motoneuronas del lado opuesto destinadas al soporte del cuerpo; estas motoneuronas suelen ser extensoras. Otra posibilidad es que, cuando la extremidad inferior está afectada por los estímulos dolorosos, puede ser necesaria la inervación de la musculatura de la extremidad superior para estabilizar el cuerpo; este efecto se puede conseguir mediante los impulsos que se extienden a zonas medulares más rostrales y que se producen por las sinapsis de las neuronas propioespinales con las motoneuronas.

■ REFLEJOS POSTURALES Y DE LOCOMOCIÓN (p. 761)

Reflejos posturales y locomotores de la médula espinal

En los animales de laboratorio en los que se ha realizado una sección en la región cervical y se ha separado la médula espinal del cerebro, ciertos patrones del reflejo motor se liberan de los mecanismos de control normales descendentes del cerebro.

- La presión sobre la almohadilla de la pata hace que el miembro se extienda contra la presión aplicada. En algunos animales, cuando se apoyan sobre las cuatro patas, este reflejo puede generar una fuerza muscular suficiente para soportar el peso del cuerpo. Este reflejo se llama *reacción positiva de sostén.*
- De forma similar, cuando a un animal con la médula cervical seccionada se le acuesta de lado, intenta adoptar una posición erecta, aunque normalmente sin éxito. Esto se llama *reflejo medular de enderezamiento*.
- Si se cuelga a un animal con la médula seccionada sobre un artilugio, de manera que cada pata pueda tocar la superficie del mecanismo, se moverán las cuatro patas de manera sincrónica y coordinada, como si el animal tratase de caminar sobre dicho mecanismo.

Estas observaciones indican que los circuitos intrínsecos de la médula espinal son capaces de generar movimientos en una sola extremidad, en un par de extremidades o en todas. Estos circuitos implican conexiones entre las motoneuronas flexoras y extensoras en un segmento medular a través de la

línea media, y en la parte rostral y caudal a través del sistema propioespinal.

■ SÍNTOMAS DE SHOCK MEDULAR (p. 763)

Cuando la médula espinal se secciona, todas las funciones medulares por debajo de la sección se deprimen de forma inmediata, una reacción denominada *shock medular*. Este estado puede persistir durante unas pocas horas, días o semanas. Se cree que este es el tiempo durante el cual la excitabilidad de las neuronas espinales está drásticamente reducida debido a la ausencia de las proyecciones descendentes. Como ocurre en otras áreas del sistema nervioso, las neuronas afectadas recuperan gradualmente su excitabilidad cuando se organizan y adaptan a los nuevos niveles de entradas sinápticas reducidas.

Algunos de los síntomas más comunes que aparecen durante el shock espinal son los siguientes:

- *La presión arterial puede caer drásticamente:* Esto indica que las salidas del sistema nervioso *simpático* están completamente interrumpidas.
- *Todos los reflejos musculares esqueléticos no funcionan*: En el ser humano se requiere de dos semanas a varios meses para recuperar la normalidad de la actividad refleja. Si la sección medular es incompleta y queda intacta alguna vía descendente, generalmente algunos reflejos se vuelven hiperactivos.
- *Los reflejos autonómicos sacros que regulan las funciones de la vejiga y el colon pueden suprimirse durante varias semanas.*

55

Control de la función motora por la corteza y el tronco encefálico

Esencialmente, cada intención o movimiento voluntario que una persona decide conscientemente hacer tiene al menos algún componente controlado por la corteza cerebral. Sin embargo, no todo el movimiento es «voluntario», y una buena parte del control sobre los músculos y su actividad coordinada implica a una variedad de centros cerebrales como los ganglios basales, el cerebelo, el tronco encefálico y la médula espinal, que trabajan conjuntamente con áreas de la corteza cerebral.

■ LA CORTEZA MOTORA Y EL HAZ CORTICOESPINAL (p. 765)

Corteza motora primaria

La corteza motora primaria se localiza en el lóbulo frontal, en la circunvolución inmediatamente anterior al surco central y denominada *circunvolución precentral* o *área 4 de Brodmann*. Hace ya tiempo, Penfield y Rasmussen trabajando en procesos neuroquirúrgicos en seres humanos, descubrieron que la estimulación de determinados puntos de la circunvolución precentral conducía al movimiento o a la activación de los músculos de diversas partes del cuerpo. Observaron que la activación muscular estaba organizada *somatotópicamente* en esta circunvolución de tal manera, que la estimulación de la porción más lateral activaba los músculos de la cabeza y del cuello; la estimulación de la porción media conducía al movimiento de la mano, el brazo o el hombro; y la estimulación de la porción interna de la circunvolución activaban los músculos del tronco y extremidad inferior. Al estimular algunos puntos, se activaron determinados músculos, mientras que en otros, se activaron grupos de músculos.

Área premotora

La *corteza premotora* está situada inmediatamente por delante de la porción lateral de la corteza motora primaria. Esta corte-

za forma parte del *área 6 de Brodmann* y contiene un mapa de la musculatura del cuerpo organizado somatotópicamente. Sin embargo, la estimulación generada en esta corteza suele provocar movimientos que afectan a grupos de músculos. Por ejemplo, el brazo y el hombro pueden activarse al colocar la mano de forma adecuada para realizar operaciones específicas.

Área motora suplementaria

El *área motora suplementaria* está situada en la porción interna del área 6, en la convexidad dorsal y pared interna del hemisferio, justo por delante del borde inferior de la circunvolución precentral. En este área se requiere una estimulación más intensa y suele producir una activación muscular bilateral, que por lo general afecta a las extremidades superiores.

Otras áreas corticales especializadas de control motor

- *Área de Broca (área motora de la palabra)*: Se sitúa justo por delante de la porción anterior de la corteza motora primaria, cerca de la cisura de Silvio. La actividad en este área afecta a la musculatura que convierte la emisión de palabras simples en expresiones y frases completas.
- *Campo frontal del ojo (área 8 de Brodmann)*: Se localiza también justo por delante de la circunvolución anterior, pero algo más dorsal que el área de Broca. Esta región cortical controla los movimientos oculares combinados que se requieren para cambiar la mirada de un objeto a otro.
- *Área de rotación de la cabeza*: Está asociada con el campo frontal ocular y funcionalmente ligada con el área 8; permite el movimiento correlacionado de la cabeza con los ojos.
- Área relacionada con la *destreza manual*: Se encuentra en la corteza premotora, inmediatamente por delante de la región de la mano del área 4. Cuando se daña este área, los músculos de la mano no se paralizan, pero desaparecen ciertos movimientos de la mano: esto se llama *apraxia motora*.

Haz corticoespinal (haz piramidal)

Vía de salida primaria de la corteza motora

El haz corticoespinal se origina principalmente en la corteza motora primaria (30 %) y en la corteza premotora (30 %); el resto se reparte por otras áreas, entre las que se incluyen la corteza de la sensibilidad somática primaria (circunvolución poscentral), la corteza suplementaria, áreas del lóbulo parietal y porciones de la circunvolución cingulada. Después de

dejar la corteza, los axones de este haz entran en el limbo posterior de la cápsula interna, pasan por la parte caudal a través del tronco encefálico hacia la superficie ventral (anterior) de la médula, y aquí forman parte de las pirámides medulares. En la unión del bulbo y la médula espinal, la mayoría de las fibras atraviesan la línea media para entrar en el funículo lateral de la médula espinal y formar los *haces corticoespinales laterales* que se prolongan a lo largo de toda la médula. Aquellas fibras que no atraviesan la línea media continúan hasta la médula espinal torácica por los *haces corticoespinales ventrales.*

Las fibras más grandes del haz piramidal tienen unas 16 micras de diámetro, y se supone que derivan de las células gigantes de Betz que se encuentran en la circunvolución precentral. Hay unas 34 000 células de Betz, mientras que el número total de fibras del haz corticoespinal se aproxima al millón, de manera que las fibras gruesas representan solamente el 3 % de todo el haz.

Otras vías nerviosas desde la corteza motora

Además de las prolongaciones que se dirigen a la médula espinal, existen fibras colaterales del haz piramidal que pueden alcanzar otras áreas, entre las que se incluyen el núcleo caudado y el putamen, los núcleos rojos, la formación reticular, los núcleos pontinos basilares y la oliva inferior. Cuando se dañan los axones corticoespinales de la zona caudal del núcleo rojo, las prolongaciones de los núcleos rojos pueden proporcionar una vía alternativa de influencia de la corteza motora de la médula espinal a través del haz rubroespinal.

Vías nerviosas de entrada a la corteza motora

También es importante considerar las áreas del cerebro que proporcionan la *entrada* a las áreas motoras que dan lugar al sistema corticoespinal; estas áreas rodean la corteza del mismo hemisferio y del hemisferio opuesto, e incluyen la corteza de la sensibilidad somática y las fibras de diversos núcleos talámicos que transportan información desde las vías de la sensibilidad somática ascendentes y que activan el cerebelo, los ganglios basales y el sistema de activación reticular.

La actividad en los haces corticoespinal y rubroespinal excitan las neuronas de la médula espinal

Como las neuronas de la corteza visual, las de la corteza motora están organizadas en módulos verticales. Cada unidad vertical puede controlar la actividad de un grupo de músculos si-

nérgicos o de un músculo aislado. Se calcula que para lograr la contracción muscular se deben activar, simultáneamente o en rápida sucesión, de 50 a 100 neuronas piramidales. Si una señal intensa produce una activación muscular inicial, una señal más débil permite que se mantenga la contracción durante períodos largos. En esta función están implicadas dos poblaciones de neuronas corticoespinales: las neuronas *dinámicas,* que provocan una excitación alta durante períodos de tiempo cortos y que proporcionan la fuerza necesaria para iniciar el movimiento, y las neuronas *estáticas,* que emiten señales menos intensas a un ritmo más bajo para mantener la fuerza de la contracción. Es importante señalar que los núcleos rojos también presentan neuronas con propiedades estáticas y dinámicas; la variedad dinámica se encuentra en mayor número que su conrrespondiente en la corteza, y la variedad estática proporcionalmente en menor cantidad que las que se encuentran en la corteza.

Sensación somática y precisión de la contracción muscular

Las señales que se originan en los husos musculares, los órganos tendinosos de Golgi y la piel cerca de las articulaciones cuando se produce el movimiento se retransmiten a la corteza motora e influencian la salida de esa corteza motora. Generalmente la llegada de sensibilidad somática tiende a mejorar la actividad de la corteza motora. Por ejemplo, cuando se coge un objeto con los dedos la compresión de la piel por el objeto tiende a producir una mayor excitación de los músculos y se aprietan los dedos alrededor del objeto.

Las fibras corticoespinales estimulan las motoneuronas espinales

Un gran número de fibras corticoespinales terminan en los agrandamientos medulares cervical y lumbosacro; esto probablemente refleja el control sobre los músculos de las extremidades superiores e inferiores ejercido por este sistema. La mayoría de las entradas corticales se concentran en las interneuronas espinales, pero aparentemente algunos axones corticoespinales hacen sinapsis directamente con las motoneuronas de las astas ventrales. Es importante reconocer que el sistema corticoespinal puede transportar «señales comando» que activan patrones de movimiento cuya composición está determinada por agregados de interneuronas espinales. De manera semejante, no se necesitan las señales corticoespinales para inhibir directamente la acción de los músculos antagónicos. Esto se puede realizar por la activación de circuitos medulares intrínsecos que producen una inhibición recíproca.

Lesiones de la vía corticoespinal

El síndrome del «ictus»

El *ictus* está causado por la rotura de un vaso sanguíneo que produce una hemorragia intracerebral o por la trombosis de un vaso que provoca una isquemia local en el tejido cerebral próximo. Cuando ambos sucesos afectan a la corteza motora primaria (origen de la vía corticoespinal), se producen deficiencias motoras que se caracterizan por la pérdida del control voluntario de los movimientos discretos de los segmentos distales de las extremidades, particularmente de los dedos y de las manos. Esto no significa que necesariamente los músculos estén completamente paralizados, sino más bien que se ha perdido el control de los movimientos finos. Además, los movimientos posturales groseros de las extremidades pueden no verse afectados. No obstante, el ictus por hemorragia o isquemia cortical generalmente se extiende más allá de la corteza motora primaria. Cuando el daño de los tejidos se extiende por debajo de la corteza primaria y afecta a las neuronas que se dirigen a la formación reticular, los núcleos caudado o el putamen, aparecen síntomas característicos como hiperreflexia, hipertonía y espasticidad.

■

FUNCIÓN DEL TRONCO ENCEFÁLICO EN EL CONTROL DE LA FUNCIÓN MOTORA

Sostén del cuerpo contra la gravedad: función de los núcleos reticular y vestibular (p. 772)

Las áreas protuberancial y bulbar de la formación reticular funcionan de forma antagónica entre sí a través de sus aportaciones al sistema reticuloespinal. Los niveles protuberanciales tienden a excitar los músculos antigravitatorios, mientras que los niveles bulbares tienden a inhibirlos. Los niveles protuberanciales se activan fuertemente por fibras de sensibilidad somática ascendentes, el núcleo vestibular y el núcleo cerebelar, y cuando no se oponen por niveles bulbares, la excitación de los músculos antigravitatorios es suficientemente fuerte para sostener el cuerpo. Por otro lado, la influencia inhibidora derivada de las fibras reticuloespinales bulbares está fuertemente afectada por las señales procedentes de la corteza cerebral y el núcleo rojo. De este modo, los sistemas protuberancial y bulbar se pueden activar o inactivar de forma selectiva para producir la deseada excitación o inhibición de los músculos antigravitatorios.

Participación de los núcleos vestibulares en el control de los músculos antigravitatorios

El núcleo vestibular lateral transmite potentes señales excitadoras (principalmente por medio del haz vestibuloespinal late-

ral) a los músculos antigravitatorios. Este sistema está inducido por el aparato sensitivo vestibular y utiliza los músculos antigravitatorios para mantener el equilibrio

Rigidez de descerebración cuando se lesiona el tronco encefálico

Cuando se secciona el tronco encefálico hacia el nivel medio colicular, dejando intactos los haces reticuloespinal y vestibuloespinal, se produce una afección denominada *rigidez de descerebración*. Esta rigidez se caracteriza por la hiperactividad de los músculos antigravitatorios, principalmente del cuello, tronco y extremidades. La activación de los músculos antigravitatorios, junto con la activación cortical de las fibras reticuloespinales bulbares, no es de oposición porque se han seccionado el haz corticoespinal y los haces rubroespinales. Aunque también se ha interrumpido el impulso cortical sobre el sistema reticuloespinal protuberancial, la activación que queda de otras llegadas excitadoras, como las vías de la sensibilidad somática ascendentes y los núcleos cerebelares, es suficiente El examen de los músculos antigravitatorios revela que sus reflejos de estiramiento están muy aumentados, un fenómeno que se denomina *espasticidad*. Se cree que la influencia descendente por las fibras reticuloespinales protuberanciales afectan principalmente a las motoneuronas gamma. Esto se comprueba experimentalmente en animales de laboratorio, en los que al seccionar las raíces dorsales se elimina la hiperactividad de los músculos antigravitatorios. El aumento de activación en estos músculos depende de la acción de los impulsos de las motoneuronas gamma a los husos musculares y del aumento de actividad resultante de las fibras aferentes primarias Ia.

■ SENSACIONES VESTIBULARES Y EQUILIBRIO

El aparato sensitivo vestibular (p. 774)

Los órganos sensitivos del sentido vestibular se localizan en un sistema de cámaras óseas en el interior de la porción petrosa del hueso temporal. Cada cerramiento óseo alberga una cámara membranosa, o estructura tubular, que contiene las células sensitivas ciliadas y los extremos terminales de las fibras sensitivas primarias del octavo nervio craneal que conduce al cerebro. Las estructuras membranosas incluyen a los tres conductos semicirculares y a las dos grandes cámaras, el utrículo y el sáculo.

Utrículo y sáculo y la orientación de la cabeza con respecto a la gravedad

En el interior de cada utrículo y sáculo, hay una pequeña estructura especializada denominada *mácula*. Es una zona apla-

nada, de aproximadamente 2 milímetros de diámetro, localizada en el plano horizontal en la superficie interior del utrículo y en un plano vertical en el interior del sáculo. La superficie de cada mácula está cubierta por una capa gelatinosa en la que están embebidos cristales de carbonato cálcico denominados *estatoconias*.

La mácula contiene células de soporte y células ciliadas sensitivas que presentan cilios que se extienden hacia la capa gelatinosa. Cada célula contiene de 50 a 70 estereocilios y un largo cinocilio situado en un extremo de la superficie apical de la célula ciliada. Los estereocilios se acortan progresivamente hacia el lado opuesto al cinocilio. La punta de cada cilio está conectada con el adyacente por diminutos filamentos que sirven para abrir los canales de iones de la membrana ciliar, que está bañada por la endolinfa. Cuando el estereocilio bate hacia el cinocilio, los canales de iones se abren y, desde la hemolinfa, los iones entran en la célula y ésta se despolariza. De forma inversa, el movimiento del estereocilio hacia el lado opuesto al cinocilio cierra los canales de la membrana y la célula se hiperpolariza. Cada mácula tiene grupos de cilios de las células ciliadas que están orientados en determinadas direcciones, de manera que cuando la cabeza se mueve y cambia de posición, unos cilios se estimulan y otros se inhiben. El cerebro reconoce e interpreta los patrones de excitación e inhibición de las fibras sensitivas para orientar la cabeza.

Conductos semicirculares

Los tres conductos membranosos semicirculares se conocen como *conductos anterior, posterior y lateral;* cada uno de ellos se dispone en ángulo recto con los otros, de manera que representan los tres planos del espacio. Cuando la cabeza se inclina hacia delante unos 30 grados, el conducto lateral está en el plano horizontal, mientras que los conductos anterior y posterior están en el plano vertical; el conducto anterior se proyecta 45 grados hacia delate y el posterior 45 grados hacia atrás. En el interior de cada conducto el epitelio sensitivo está formado por una *ampolla*, que está compuesta por células sensitivas ciliadas encapsuladas por una pequeña cresta, denominada *cresta ampular,* que penetra en una masa gelatinosa que recubre la *cúpula.* Cada conducto contiene *endolinfa*, que se mueve libremente con la rotación de la cabeza; cuando lo hace, la cúpula se inclina, y con ella también se inclinan los cilios de las células ciliadas que penetran en su interior. El movimiento en una misma dirección es despolarizante; el movimiento en sentido contrario es hiperpolarizante.

Utrículo y sáculo: equilibrio estático

El utrículo y el sáculo son sensibles a la *aceleración lineal* (pero no a la velocidad inicial). Cuando se acelera la cabeza

(se mueve bruscamente) en cualquier plano respecto a la gravedad, la estatoconia se desplaza y mueve a los cilios sensitivos en una dirección determinada; esto provoca que unas células se despolaricen y que otras se hiperpolaricen.

Conductos semicirculares: rotación de la cabeza

Cuando la cabeza comienza a rotar (aceleración angular), la endolinfa de los conductos, debido a su inercia, tiende a permanecer estacionaria y se produce un flujo relativo de la endolinfa en sentido opuesto a la rotación de la cabeza. La cúpula se inclina, los cilios se desplazan, y las células ciliadas se despolarizan o hiperpolarizan, según la dirección de la inclinación de la cúpula. Si la rotación de la cabeza persiste en una misma dirección, la endolinfa toma la misma dirección y velocidad que la cabeza, la cúpula no se inclina más, y las células sensitivas no se estimulan. Cuando la rotación cesa, hay otra vez un flujo de endolinfa con relación a la cúpula (en la dirección de la rotación); algunas células ciliadas se despolarizan y otras se hiperpolarizan. Los conductos semicirculares no sirven para mantener el equilibrio, más bien detectan el comienzo (o el final) de la rotación de la cabeza; por tanto, «predicen» la función.

Acciones reflejas vestibulares

- Los cambios bruscos de la rotación de la cabeza provocan ajustes posturales debidos a la activación de los receptores del utrículo, del sáculo o de los conductos semicirculares. La activación de las respuestas motoras se lleva a cabo mediante impulsos que parten de los núcleos vestibulares hasta el haz vestibuloespinal lateral.
- Cuando cambia la orientación de la cabeza, los ojos deben moverse para mantener una imagen estable en la retina. Esta corrección se lleva a cabo a través de conexiones desde los conductos semicirculares hasta los núcleos vestibulares, que controlan motoneuronas de los nervios craneales tercero, cuarto y sexto por medio de impulsos que se transmiten a través del fascículo longitudinal medial.
- Los propioceptores de los músculos y de las articulaciones del cuello proporcionan señales a los núcleos vestibulares que contrarrestan la sensación de desequilibrio cuando se dobla el cuello.
- Cuando se daña el sistema vestibular, las señales procedentes del sistema visual que marcan un cambio ligero en la posición de la imagen en la retina son eficaces para el mantenimiento del equilibrio.

Conexiones centrales del sistema vestibular

Las conexiones entre los núcleos vestibulares y los componentes de la formación reticular del tronco encefálico son abun-

dantes. Esta vías se utilizan para regular el movimiento de los ojos por medio del fascículo longitudinal medial, y el control de la postura del tronco y de las extremidades junto con los haces vestibuloespinales. Las conexiones anteriores sirven para mantener los ojos sobre un objetivo cuando la cabeza cambia de orientación. La percepción de los movimientos de la cabeza y del cuerpo se consigue a través de las señales vestibulares del tálamo que se transmiten a la corteza cerebral. Los conocimientos actuales de la anatomía y función de esta vía son relativamente escasos.

El sistema vestibular mantiene también numerosas conexiones con el cerebelo, y también las recibe de él. El lóbulo floculonodular cerebelar está relacionado con la función de los conductos semicirculares, y cuando éstos presentan una lesión, se produce una pérdida del equilibrio durante los cambios rápidos en la orientación de la cabeza. La úvula del cerebelo juega un papel similar en relación al equilibrio estático.

56

Cerebelo, ganglios basales y control motor general

EL CEREBELO Y SUS FUNCIONES MOTORAS (p. 781)

El cerebelo es de vital importancia para el control de los movimientos rápidos. Una lesión en el cerebelo no suele producir parálisis muscular, si no incapacidad para utilizar los músculos afectados de manera rápida, suave y coordinada.

Características anatómicas del cerebelo

El cerebelo consta de una corteza formada por 3 capas que rodean a cuatro pares de núcleos situados en la parte central. La corteza superficial presenta numerosos pliegues denominados folios, que son equivalentes a las circunvoluciones de la corteza cerebral. La corteza cerebelar se divide en tres partes: el *lóbulo anterior,* el *lóbulo posterior* y el *lóbulo floculonodular*. Además, los lóbulos anterior y posterior están divididos en el plano sagital en las siguientes partes: *vermis,* o porción central; *zona intermedia,* porción ligeramente más lateral y de bordes mal definidos; y los grandes *hemisferios laterales,* que es la porción más lateral.

El vermis y la zona intermedia contienen un mapa somatotópico de la superficie corporal que refleja las señales sensitivas periféricas procedentes de músculos, tendones, cápsulas articulares y algunos receptores cutáneos.

Los hemisferios laterales reciben principalmente señales de la corteza cerebral a través de la vía del núcleo basilar protuberancial, y las partes de cada hemisferio manifiestan una organización somatotópica fracturada. Esto significa que ciertas regiones del cuerpo están segregadas de las partes a las que están asociadas. Por ejemplo, el territorio de una extremidad inferior puede localizarse al lado de una parte de la cara, y algunas regiones corporales están representadas en más de un lugar.

El cerebelo contiene los siguientes núcleos: *núcleo fastigial* o medial; los núcleos *globoso* y *emboliforme*, que se conocen

como núcleos interpuestos; y los núcleos laterales o *dentados*. Las salidas de estos núcleos se dirigen a la corteza cerebral a través del tálamo y al tronco encefálico.

Vías de entrada (aferentes) al cerebelo

- La vía aferente más grande es el *sistema pontinocerebelar*, que se origina en las células de los núcleos protuberanciales basilares. Esta vía es la que transmite las señales que se originan en las proximidades de todas las regiones de la corteza cerebral.
- Las fibras *olivocerebelosas* se originan en las células de los núcleos olivares inferiores.
- Las fibras *espinocerebelosas* se originan en la médula espinal o bulbo.
- Las fibras *reticulocerebelosas* se originan en diferentes grupos de células del tronco encefálico.
- Las fibras *vestibulares* se originan en los núcleos vestibulares y en el aparato sensitivo vestibular.

Señales de salida (eferentes)
I. C. desde el cerebelo

- Desde las porciones de la línea media (vermis) de la corteza cerebelar, las señales pasan por el núcleo cerebelar (medial) fastigial y, luego, hacia los núcleos vestibulares y la formación reticular.
- Desde la corteza de la zona intermedia, las señales se transmiten por los núcleos globoso y emboliforme (núcleos interpuestos) y, a continuación, hacia los núcleos ventrolaterales y ventroanteriores del tálamo. Desde el tálamo las señales se transmiten a la corteza cerebral y a los ganglios basales.
- Desde los hemisferios laterales, las señales se transmiten por el núcleo cerebelar dentado (lateral) y, a continuación, a los núcleos ventrolaterales y ventroanteriores del tálamo; desde aquí, las señales se transmiten a la corteza cerebral.

Circuitos neuronales funcionales del cerebelo

Las tres capas de la corteza cerebelosa, que comienzan cerca de la superficie de la piamadre, son las siguientes: *capa molecular, capa de las células de Purkinje* y *capa granular*. En la Figura 56-1 se muestra el circuito elemental de la corteza cerebelosa, que se repite cerca de 30 millones de veces en toda la corteza cerebelar. El tipo celular principal es la célula de Purkinje; recibe las señales a través de sus árboles dendríticos con forma de abanico y situados en la capa molecular. Estas señales provienen de dos fuentes principales: 1) de las *fibras trepa-*

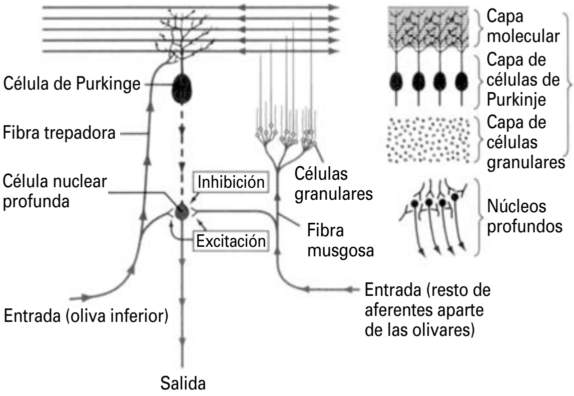


Figura 56-1. El lado izquierdo de esta figura muestra el circuito neuronal básico del cerebelo, con las neuronas excitadoras representadas y la célula de Purkinge (una neurona inhibidora). A la derecha se muestra la relación física de los núcleos cerebelosos profundos con las tres capas de la corteza cerebelosa.

doras, que se originan a partir de las células del complejo olivar inferior, y 2) de las *fibras paralelas,* que representan los axones de las células granulares. Estas células reciben los impulsos sinápticos procedentes de las *fibras musgosas,* que están formadas por todos los otros sistemas aferentes cerebelosos. No obstante, recientemente se ha demostrado que hay otra clase de fibras aferentes, las *fibras multilaminadas,* que aparentemente hacen sinapsis con las células de Purkinje; estas fibras se originan a partir de grupos celulares de aminas biogénicas, como las del *locus coeruleus*, y otros núcleos, incluyendo porciones del hipotálamo.

El circuito cerebelar fundamental se completa con los axones de las células de Purkinje que hacen sinapsis con uno de los núcleos cerebelosos, aunque unos pocos axones de Purkinje llegan hasta los núcleos vestibulares. La transmisión de las señales a través del circuito fundamental está influida por tres consideraciones adicionales:

1. Las células de Purkinje y las células nucleares cerebelosas presentan un nivel elevado de actividad basal, que puede modularse hacia arriba o hacia abajo.
2. Las células de los núcleos centrales reciben directamente impulsos excitadores de las fibras trepadoras y de la mayoría del sistema de fibras musgosas, mientras que los impulsos procedentes de las células de Purkinje son inhibidores.
3. Dentro de la corteza cerebelar, existen otros tres tipos de interneuronas inhibidoras (células en cesta, células estrelladas y células de Golgi), que también influyen

en la transmisión de señales a través del circuito fundamental.

FUNCIONES POTENCIALES REALIZADAS POR EL CEREBELO (p. 787)

El cerebelo tiene una función de excitación/inhibición. Durante casi todo movimiento, ciertos músculos pueden ser rápidamente excitados y luego rápidamente inhibidos. Las fibras ascendentes trepadoras y musgosas pueden formar contactos excitadores directos con las células nucleares cerebelares (las neuronas de salida cerebelosas), por lo que es posible que tales conexiones establezcan la señal de excitación (encendido). No obstante, las fibras aferentes musgosas y trepadoras también pasan a través de la corteza cerebelar, donde pueden activar a las células de Purkinje que inhibirán a las neuronas nucleares cerebelosas y, de esta forma específica, la señal de inhibición (apagado). Esta teoría tiene cierto crédito, porque se sabe que las lesiones cerebelosas producen incapacidad para realizar movimientos alternantes rápidos (ejemplo, pronación-supinación de la muñeca), lo que se conoce como *disdiadococinesia*.

Las células de Purkinje pueden aprender a corregir los errores motores. Se ha propuesto que el papel de los impulsos de las fibras trepadoras hacia la célula de Purkinje es el de modificar la sensibilidad de esa célula a los impulsos. El impulso de la fibra trepadora es más vigoroso cuando existe una desproporción entre el efecto de un movimiento intencionado y su efecto real. Esta desproporción disminuye gradualmente a medida que se produce el movimiento, y la actividad de la fibra trepadora comienza a volver a su nivel de actividad previo. Mientras se incrementa la actividad de la fibra trepadora, la respuesta de la célula de Purkinje puede responder más o menos a la señal de la fibra paralela.

El vestibulocerebelo se une con el tronco encefálico y la médula espinal para regular el equilibrio y la postura. El vestibulocerebelo es una combinación del flóculo y del nódulo cerebeloso y de algunos núcleos vestibulares del tronco encefálico. Se cree que el papel de estos componentes cerebrales es calcular el ritmo y la dirección de los movimientos, esto es, dónde estará el cuerpo en los próximos milisegundos. Este cálculo es la clave del movimiento para el siguiente movimiento secuencial o el mantenimiento del equilibrio. El circuito vestibulocerebelar está asociado principalmente con los músculos axiales y de las cinturas; debido a ello, este sistema parece estar implicado principalmente en la fijación y el mantenimiento de la postura adecuada para el movimiento.

El espinocerebelo está implicado en el control de los movimientos distales de las extremidades. El espinocerebelo

está formado por la zona intermedia de los lóbulos anterior y posterior, más la mayoría de los lóbulos anterior y posterior del vermis. La porción cerebelar del córtex es la que recibe el grueso de las proyecciones ascendentes de la médula espinal (haces espinocerebeloso y cuneocerebeloso), particularmente los impulsos de los husos musculares, órganos tendinosos de Golgi y cápsulas articulares. También recibe los impulsos procedentes de la corteza cerebral a través de los núcleos protuberanciales, de modo que tiene información sobre los movimientos voluntarios, así como la de los movimientos que se están efectuando.

Esta parte del cerebelo puede participar en los movimientos de amortiguación. Por ejemplo, cuando se mueve un brazo, aparece un momento que debe superarse para parar el movimiento. Cuando las lesiones afectan al espinocerebelo, el límite se sobrepasa; esto es, el brazo puede extenderse en una dirección y sobrepasar el objetivo, y después sobrepasar el límite en sentido inverso. Esto se interpreta a veces como *temblor de acción* o *temblor intencional.*

Los movimientos muy rápidos, como por ejemplo, los movimientos de los dedos cuando se escribe a máquina, reciben el nombre de movimientos *balísticos*. Esto supone que todo el movimiento está planificado de antemano y se pone en marcha para ir a una distancia determinada y luego se detiene. Los movimientos sacádicos de los ojos son también movimientos balísticos. Estos tipos de movimientos se interrumpen cuando se daña el espinocerebelo. El movimiento es lento cuando se inicia, el desarrollo de fuerza es débil, y el movimiento es lento en terminarse; el resultado es una hipermetría o exceso.

El cerebrocerebelo está implicado en la planificación, secuencia y cronología del movimiento. Las zonas laterales de los hemisferios cerebelosos reciben el grueso de los impulsos procedentes de la corteza cerebral a través de los núcleos protuberanciales y, esencialmente, no reciben directamente ninguna proyección de la médula espinal. Se cree que la planificación de un movimiento secuencial intencionado se transmite desde la corteza sensitiva y premotora hasta los puentes basilares y, después, hasta los núcleos cerebelosos y la corteza de los hemisferios laterales. Se ha señalado que la actividad en el núcleo dentado refleja el movimiento que *se va a realizar* y no el movimiento que se está produciendo.

Cuando se daña el hemisferio lateral, se pierde la cronología de los movimientos secuenciales; esto es, un movimiento sucesivo puede empezar demasiado pronto o demasiado tarde, y los movimientos complejos, como los necesarios para escribir o correr, se vuelven incoordinados y no progresan en una secuencia ordenada desde un movimiento al siguiente. La función cronológica implicada en estimar la progresión de los fenómenos auditivos y visuales también se puede alterar. Por ejemplo, una persona puede perder la capacidad para predecir, mediante el sonido o la visión, cómo se aproxima rápidamente un objeto.

Anomalías clínicas del cerebro

Disimetría y ataxia. Los movimientos que superan o retrasan el objetivo deseado se conoce como disimetría, y los movimientos anormales se describen como atáxicos.

Hipermetría. Fallo en la señal del movimiento para detenerse en el momento adecuado; la extremidad continúa moviéndose más allá del objetivo.

Disdiacocinesia. Incapacidad para realizar movimientos rápidos alternantes. El sistema de control motor que cambia de la extensión a la flexión (o viceversa) no está adecuadamente sincronizado.

Disartria. Defecto al hablar que implica una progresión inadecuada de una sílaba a la siguiente. Es un lenguaje titubeante, en el que algunas sílabas se sostienen y otras desaparecen demasiado rápidamente.

Temblor intencional. Es un tipo de temblor que se presenta solamente cuando se intenta hacer un movimiento voluntario y que se intensifica a medida que la extremidad se aproxima al objetivo.

Nistagmo cerebeloso. Es un temblor de los ojos que se presenta cuando se intenta fijar un punto de la periferia del campo visual.

Hipotonía. Disminución del tono muscular de los músculos afectados, acompañado de la disminución de reflejos.

LOS GANGLIOS BASALES Y SUS FUNCIONES MOTORAS (p. 791)

El término ganglio basal se refiere a una parte del cerebro compuesto por los *núcleos caudados,* el *putamen,* el *globo pálido,* la *sustancia negra* y el *núcleo subtalámico*. Estas estructuras se encuentran profundamente en el centro de cada hemisferio cerebral.

Función de los ganglios basales en la ejecución de los patrones de la actividad motora

Los circuitos que conectan entre sí las estructuras que conforman los ganglios basales son intrincados y extremadamente complejos. Estas conexiones se representan esquemáticamente en la Figura 56-2.

En general, las funciones que atañen al movimiento están principalmente relacionadas con el putamen en vez de con el núcleo caudado. Las señales que comienzan en la corteza premotora y suplementaria se transmiten hacia el putamen, y luego, al globo pálido. Esta última estructura presenta subdivisiones internas y externas que se proyectan en diferentes lugares. El segmento externo está interconectado con el núcleo subtalámico, mientras que el segmento interno se proyecta en el tála-

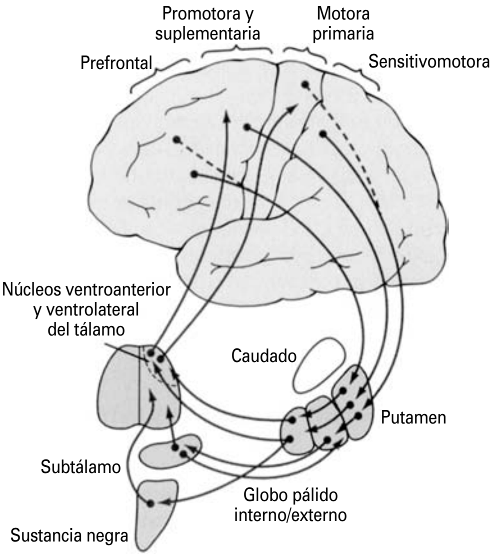


Figura 56-2. Circuito del putamen a través de los ganglios basales para la ejecución subconsciente de patrones aprendidos de movimiento.

mo y la sustancia negra. Los núcleos motores del tálamo que reciben impulsos del globo pálido regresan a las regiones premotora y motora primaria de la corteza. Además del complejo sistema de conexiones, el medio sináptico de los ganglios basales contiene una inusual diversidad de agentes neurotransmisores y así una neurona del putamen y del caudado puede liberar más de un agente neurotransmisor. En consecuencia, las lesiones de los ganglios basales dan lugar a una amplia variedad de signos y síntomas clínicos:

Lesión del globo pálido: conducen a movimientos de torsión en el brazo, la mano o la cara; esto se llama *atetosis*.
Lesión subtalámica: conduce a movimientos violentos de una extremidad, proceso denominado *hemibalismo*
Lesión del putamen: conduce a movimientos parpadeantes en las manos o en la cara denominados *corea*.
Degeneración de las células de dopamina de la sustancia negra: enfermedad de Parkinson.

Control cognitivo de los patrones motores

Del mismo modo que el putamen, el núcleo caudado recibe abundantes conexiones de la corteza cerebral; sin embargo, en este caso, están implicadas principalmente las áreas de asocia-

ción cortical en vez de las áreas de la corteza motora. Las señales que salen del núcleo caudado y que se envían al segmento interno del globo pálido y al tálamo, llegan finalmente a la corteza prefrontal, premotora, y motora suplementaria; de esta manera, parece que el caudado puede estar implicado en el control de patrones motores que están relacionados con la memoria de una experiencia previa. Un ejemplo de ello podría ser la situación de una persona que se enfrenta a una amenaza. En primer lugar, reconoce que la situación es peligrosa basándose en una experiencia previa. Luego, durante la acción, elabora un juicio para responder a las circunstancias. Cuando el juicio o la memoria de la experiencia pasada está asociada con el movimiento, es probable que los circuitos a través del núcleo caudado estén preparados para controlar las acciones.

Los ganglios basales ajustan la cronología y gradúan la intensidad del movimiento

Dos parámetros importantes de cualquier movimiento son la *velocidad* y el *tamaño* del mismo; estas características constituyen lo que se conoce como funciones de cronología y proporcionalidad. Ambas se interrumpen en los pacientes que tienen lesiones en los ganglios basales, particularmente en aquellos con lesiones que afectan al núcleo caudado. Esto está relacionado con el hecho de que la corteza parietal posterior (especialmente en el hemisferio no dominante), es el lugar donde se produce la coordinación espacial del cuerpo y su relación con el medio externo. Esta parte de la corteza está en íntima asociación con el núcleo caudado.

Enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y lesiones de los ganglios basales

La enfermedad de Parkinson puede estar producida por la pérdida de las fibras nerviosas que segregan dopamina. La enfermedad se caracteriza por: 1) *rigidez* en muchos grupos de músculos; 2) *temblor en reposo* cuando no se hacen movimientos voluntarios, y 3) dificultad para iniciar el movimiento (llamado *acinesia*). Parece ser que gran parte de esta sintomatología está relacionada con una pérdida progresiva de las células de la sustancia negra que producen dopamina. Se sabe que estas neuronas se proyectan difusamente a través del caudado y del putamen, y la severidad de los síntomas parece ser proporcional al grado de pérdida de la sustancia negra. La cuestión de por qué permanece aún sin respuesta la degeneración de estas neuronas.

Hay varios métodos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Puesto que la pérdida de células produce una disminución de las concentraciones de dopamina, se puede administrar al paciente *un precursor de la dopami-*

na L-DOPA, para aumentar la disponibilidad de dopamina. Este precursor cruzará la barrera hematoencefálica; sin embargo, la dopamina no puede hacerlo. Con este tratamiento hay dos problemas principales: 1) no toda la L-DOPA llega hasta el cerebro convenientemente, ya que otros tejidos ajenos al SNC son capaces de producir dopamina, y 2) la necesidad de administración de L-DOPA cambia a medida que degeneran las neuronas en la sustancia negra.

- El *L-deprenilo* es un inhibidor de la monoaminooxidasa, una sustancia que destruye la dopamina después de ser liberada en el cerebro. También parece enlentecer degeneración de las células de la sustancia negra; puede combinarse con la L-DOPA para aumentar la disponibilidad de la dopamina.
- En un intento de aumentar las concentraciones de dopamina se ha experimentado el *trasplante de neuronas fetales de la sustancia negra en el caudado y el putamen*, pero ha demostrado tener un éxito limitado. Las células trasplantadas permanecen viables durante unos pocos meses y el uso de tejido fetal de abortos crea un potencial dilema ético. La alteración genética de distintas células de cultivo (p. ej., fibroblastos) para producir dopamina comienza a mostrarse como una alternativa prometedora al trasplante fetal.
- Un procedimiento llamado *palidotomía* también empieza a dar resultados positivos. Se ha deducido que el déficit motor que se observa en los pacientes con Parkinson es una consecuencia de la transmisión anormal de señales desde el globo pálido al tálamo. Aunque los efectos directos de la pérdida de dopamina están restringidos al caudado y al putamen, las señales que salen de estos últimos grupos celulares por los axones que llegan al globo pálido aún es funcional pero, presumiblemente, está alterada en su vía principal. Un intento ha consistido en colocar un electrodo en el globo pálido, cerca de sus vías de salida, y provocar una lesión destructiva que interrumpa las conexiones con el tálamo. Sorprendentemente, este procedimiento quirúrgico no es técnicamente difícil y sus resultados parecen ser muy buenos. Se ha experimentado una pequeña modificación, que consiste en implantar un electrodo que estimula el globo pálido en vez de provocar la lesión. Cuando el electrodo se activa por el paciente, genera señales que interrumpen el flujo de impulsos desde el pálido hacia el tálamo; el efecto es semejante al de la lesión.

La enfermedad de Huntington es un trastorno hereditario (autosómico dominante). Generalmente, la enfermedad de Huntington no aparece hasta la cuarta o quinta década de la vida. Se caracteriza por movimientos coreiformes (espasmos) en ciertas articulaciones que, de forma gradual, se van extendiendo hasta el punto de afectar a todo el cuerpo. Junto con la deficiencia motora, aparece también gradualmente una demencia grave. El substrato nervioso de este trastorno se

conoce menos que el de la enfermedad de Parkinson. Se piensa que tiene que ver con la pérdida de neuronas secretoras de GABA en el caudado y el putamen, y quizás también, a la pérdida de neuronas secretoras de acetilcolina en diversas partes del cerebro, incluyendo la corteza cerebral. Se ha aislado el gen responsable de este defecto y atribuido al brazo corto del cromosoma 4. Esta determinación facilitaría finalmente el desarrollo de una terapia génica para este trastorno.

■ RESUMEN DEL SISTEMA DE CONTROL MOTOR GENERAL (p. 796)

- *Nivel espinal.* En la médula espinal existen patrones programados de movimiento para casi todos los músculos del cuerpo. Estos patrones varían desde el reflejo de retirada, relativamente simple, hasta el movimiento coordinado de las cuatro extremidades.
- *Nivel troncoencefálico (cerebro posterior).* Está relacionado con la función somatomotora. Las neuronas del tronco encefálico juegan un papel principal en los movimientos reflejos de los ojos relacionados con el aparato sensitivo vestibular. Además, como está relacionado con el sistema vestibular, el tronco encefálico mantiene el control de la postura y el equilibrio, y juega un papel importante en la regulación del tono muscular mediante las motoneuronas gamma.
- *Sistema corticoespinal.* La señal que sale de la corteza motora se transmite a la médula espinal a través de su vasta red de fibras. En general, las áreas motoras de la corteza pueden idear un programa motor único y específico que luego se envía a la médula espinal, y se activan varios grupos de músculos; por el contrario, la corteza puede seleccionar de entre un grupo de patrones motores definidos por el circuito espinal intrínseco.
- *Cerebelo.* El cerebelo funciona a diversos niveles en la jerarquía del control muscular. A nivel espinal, puede facilitar los reflejos de estiramiento, de manera que se mejora la capacidad para gestionar un cambio de carga inesperado o una perturbación. En el tronco encefálico el cerebelo está interconectado con el sistema vestibular para facilitar la regulación de la postura, el equilibrio y el movimiento de los ojos. La salidas del cerebelo se dirigen principalmente al tálamo y a la corteza cerebral para proporcionar órdenes motoras accesorias, o para programar anticipadamente la progresión a partir de un movimiento rápido en una dirección hacia un movimiento rápido en dirección opuesta.
- *Ganglios basales.* Estas neuronas, y los grupos de células asociadas, funcionan con las áreas motoras de la corteza para controlar el aprendizaje de patrones de movimiento y

de los movimientos secuenciales múltiples destinados a cumplir una tarea intencionada o guiada internamente. En estas funciones están incluidas las modificaciones del programa motor que se necesitan para regular la velocidad y el tamaño del movimiento: funciones de cronología y proporcionalidad.

57

Corteza cerebral; funciones intelectuales del cerebro; aprendizaje y memoria

ANATOMÍA FISIOLÓGICA DE LA CORTEZA CEREBRAL (p. 799)

La corteza cerebral consta de un capa fina de neuronas de 2 a 5 milímetros de espesor, con una superficie total de aproximadamente un cuarto de metro cuadrado y que contiene cerca de 100 000 millones de neuronas.

La mayoría de las neuronas corticales son de tres tipos: 1) *granulares (o estrelladas)*; 2) *fusiformes*, y 3) *piramidales*. Las células granulares tienen axones cortos, y los circuitos neuronales locales utilizan como neurotransmisores el *glutamato (excitador)* o el *GABA (inhibidor)*. Por el contrario, las neuronas fusiformes y piramidales tienen axones largos que se extienden a cierta distancia de la corteza. Las células fusiformes se extienden hacia el tálamo, mientras que las neuronas piramidales lo hacen en otros lugares del mismo hemisferio o del hemisferio opuesto, así como en diversas regiones subcorticales como son el núcleo rojo, la protuberancia basilar y la médula espinal.

Las neuronas de la corteza cerebral están organizadas en seis capas horizontales. La capa IV recibe las señales sensitivas procedentes del tálamo, mientras que las neuronas de la capa V dan lugar a largas fibras subcorticales que se dirigen hacia el tronco encefálico y la médula espinal. Las fibras corticotalámicas se originan en las células de la capa VI. Las interconexiones corticotalámicas son las más importantes, porque cuando el tálamo se lesiona a la vez que la corteza, la disfunción es mayor que cuando sólo se daña la corteza. Las capas I, II y III están especializadas en recibir impulsos y enviarlos a otras partes de la corteza del mismo hemisferio o del hemisferio opuesto.

FUNCIONES DE LAS ÁREAS CORTICALES ESPECÍFICAS (p. 800)

Los estudios han demostrado claramente que muchas áreas de la corteza cerebral están especializadas en funciones específi-

cas. Algunas áreas, denominadas corteza *primaria*, tienen conexiones directas con la médula espinal para el control del movimiento, mientras que otras regiones primarias reciben impulsos sensitivos desde varios núcleos talámicos que representan cada uno de los sentidos específicos (excepto el olfato) y las sensaciones somáticas. Las áreas corticales secundarias se llaman corteza de *asociación,* y establecen conexiones entre distintas partes de la corteza de cualquiera de los hemisferios cerebrales.

Áreas de asociación de la corteza

- *Área parieto-occipitotemporal*. Incluye: 1) el área parietal posterior, que proporciona la coordinación espacial para todas las partes del lado opuesto del cuerpo, así como de sus alrededores; 2) el área de comprensión del lenguaje, llamada *área de Wernicke*, que se localiza en la circunvolución superior temporal; 3) el área del procesamiento inicial del lenguaje visual (lectura), situada en la circunvolución angular, y 4) un área para la denominación de objetos, localizada en la parte anterior del lóbulo occipital.
- *Área prefrontal de asociación.* Funciona en estrecha asociación con las áreas motoras del lóbulo frontal para planificar patrones motores complejos y secuencias de movimientos. La mayoría de sus impulsos provienen de la corteza de asociación parieto-occipito-temporal, mientras que sus principales salidas se envían al núcleo caudado para su procesado adicional. Este área también está implicada en funciones no motoras, entre ellas, transformaciones relacionadas con la memoria, con la resolución de problemas y con otros comportamientos dirigidos internamente. Contiene una región especializada, el *área de Broca*, que está relacionada con los aspectos motores del lenguaje y que recibe impulsos del *área de Wernicke* en el lóbulo temporal. El área de Broca, proporciona las salidas a la cercana corteza motora que controla los músculos requeridos para la producción del lenguaje.
- *Corteza de asociación límbica*. Incluye el polo anterior del lóbulo temporal, la porción ventral del lóbulo frontal y una porción de la corteza cingulada. Se relaciona con los procesos complejos de la conducta, las emociones y la motivación, y está conectada con estructuras del sistema límbico como el hipotálamo, la amígdala y el hipocampo.
- *Área de reconocimiento facial*. Se localiza en las superficies ventromediales de los lóbulos temporal y occipital.

Concepto de hemisferio dominante

Las funciones interpretativas del área de Wernicke, la circunvolución angular y el área frontal motora del lenguaje están

mucho más desarrolladas en un hemisferio, el hemisferio dominante. En el 95 % de las personas, el hemisferio izquierdo es el dominante, independientemente de su destreza. Todavía se desconoce cómo un hemisferio se hace dominante.

La *función interpretativa general* se suele asignar al *área de Wernicke*, porque las lesiones en este área incapacitan a una persona para comprender el lenguaje escrito o hablado, incluso cuando no presente ninguna deficiencia auditiva y pueda ser capaz de leer. Igualmente, cuando se lesiona la circunvolución angular (con el área de Wernicke intacta), es posible que no afecte a la capacidad de comprensión del lenguaje hablado, pero se pierde la capacidad de comprensión de las palabras *escritas*. Esto se llama *ceguera de las palabras*.

Es importante recordar, que el área que se corresponde con el área de Wernicke en el hemisferio no dominante, también está implicada en las funciones del lenguaje. Es la responsable de comprender el contenido emocional o la entonación del lenguaje hablado. Por tanto, también es «dominante» para determinadas funciones.

Función del cerebro en la comunicación: entrada y producción del lenguaje (p. 806)

Hay dos aspectos importantes en la comunicación: la entrada del lenguaje (el aspecto sensitivo) y la producción del lenguaje (el aspecto motor). Algunas personas son capaces de oír o identificar palabras escritas o habladas, pero no de comprender el significado de las palabras. Esto se debe a una lesión en el área de Wernicke; el estado se conoce como *afasia sensitiva* o, simplemente, *afasia de Wernicke*. Si la lesión se extiende más allá de los confines del área de Wernicke, se produce una incapacidad total para la comprensión del lenguaje o la comunicación, lo que se conoce como *afasia global.*

Si una persona es capaz de formular un lenguaje verbal en su pensamiento pero no puede vocalizar la respuesta, el estado se llama *afasia motora*. Esto indica que hay una lesión en el área de Broca del lóbulo frontal, situación que también se denomina *afasia de Broca*. No es que exista una incapacidad para el control de la musculatura necesaria para hablar, sino más bien, una incapacidad para la elaboración de patrones complejos de activación neuronal y muscular que definen los aspectos motores del lenguaje.

Funciones intelectuales superiores de la corteza de asociación prefrontal

La función de la corteza prefrontal es compleja y multifactorial, y generalmente se explica describiendo las deficiencias observadas en los pacientes con lesiones importantes de la misma.

- *Disminución de la agresividad y respuestas sociales inadecuadas.* Son más ostensibles cuando las lesiones afectan a la parte ventral de la corteza prefrontal, el área de asociación límbica.
- *Incapacidad de progresar hacia la consecución de objetivos o de llevar a cabo pensamientos secuenciales.* La corteza prefrontal recoge información de extensas áreas del cerebro para dar soluciones a los problemas, tanto si requieren, o no, una respuesta motora. Sin esta función, los pensamientos pierden su progresión lógica, y la persona pierde la capacidad de centrar la atención y se vuelve muy distraída.
- *La corteza prefrontal como lugar de «memoria de trabajo».* La capacidad de adquirir y clasificar pequeños fragmentos de información para usarse en la resolución de un problema o función se denomina «memoria de trabajo». Al combinar estos fragmentos de información almacenados, podemos pronosticar, planear el futuro, retrasar una respuesta mientras se recoge información adicional, considerar las consecuencias de acciones antes de realizarlas, correlacionar información de muchas fuentes diferentes y controlar las acciones de acuerdo con las leyes sociales o morales. Todas ellas se consideran funciones intelectuales de orden superior, y parecen ser definitivas para la experiencia humana.

Función del cuerpo calloso y de la comisura anterior en la transferencia de información entre los hemisferios (p. 808)

El cuerpo calloso proporciona abundantes interconexiones entre la mayoría de las áreas de los hemisferios cerebrales, excepto la porción anterior del lóbulo temporal, que está conectado por medio de la comisura anterior. Algunas de las conexiones funcionales más importantes realizadas por estos haces de fibras son las siguientes:

- El cuerpo calloso permite comunicar el área de Wernicke del hemisferio izquierdo con la corteza motora del hemisferio derecho. Cuando falta esta conexión, se bloquea la información y no es posible el movimiento voluntario del lado izquierdo del cuerpo.
- La información visual y de la sensibilidad motora que procede del lado izquierdo del cuerpo se transfiere al hemisferio derecho. Sin el cuerpo calloso, esta información sensorial no se puede transmitir al área de Wernicke del lado izquierdo. Por tanto, no se puede procesar la información en el área de Wernicke y, con ello, ignorados el lado izquierdo del cuerpo y el campo visual izquierdo.
- Sin el cuerpo calloso, sólo la mitad izquierda del cerebro puede comprender la palabra escrita o hablada. El lado derecho del cerebro solo puede adquirir la palabra escrita, no el

lenguaje hablado. Sin embargo, si la comisura anterior está intacta, las respuestas emocionales pueden afectar a ambos lados del cerebro (y del cuerpo).

■ PENSAMIENTOS, CONCIENCIA Y MEMORIA (p. 809)

Hasta la fecha, el sustrato neural de estos tres procesos es muy poco conocido. La *teoría holística* sugiere que un pensamiento es el resultado de un patrón de estimulación de la corteza cerebral, el tálamo y el sistema límbico; cada una de estas áreas contribuyen con su propio carácter o cualidad al proceso.

Memoria: papel de la facilitación e inhibición sinápticas

La memoria deriva de las variaciones de la transmisión sináptica entre neuronas como resultado de la actividad neuronal previa. Estos cambios originan nuevas vías, vías facilitadas, o vías inhibidas a través de los circuitos neuronales adecuados. Las vías nuevas o las alteradas se denominan *huellas de la memoria*. Aunque creemos que la memoria es un conjunto de recuerdos positivos de experiencias previas, probablemente muchos sean recuerdos negativos. Nuestros pensamientos están repletos de información sensitiva, y una función importante del cerebro es su capacidad para ignorar la información extraña o irrelevante. Este proceso se denomina *habituación*. Por otra parte, el cerebro también tiene la capacidad de mejorar o almacenar ciertos recuerdos rastreando, mediante la *facilitación* de circuitos sinápticos, un mecanismo conocido como *sensibilización de la memoria*.

Es obvio, que algunos recuerdos se pierden después de unos segundos, mientras otros duran horas, días, meses o años. Consecuentemente se han descrito tres categorías de memoria: 1) memoria a corto plazo, que dura sólo unos segundos o minutos a menos que se conviertan en memoria a plazo más largo; 2) memoria a largo plazo intermedia, dura unos días o semanas, pero termina por perderse, y 3) memoria a largo plazo, que una vez almacenada puede recordarse durante años o toda la vida.

Memoria a corto plazo. La memoria a corto plazo está tipificada por el recuerdo de un número de teléfono nuevo durante unos segundos o minutos mientras se está pensando en el número. Algunas teorías concernientes al sustrato para este mecanismo están investigándose: 1) este tipo de memoria se debe a una actividad neuronal continua en un circuito reverberante; 2) sucede como resultado de la activación de sinapsis o de terminales presinápticos que generalmente resultan de una fa-

cilitación o inhibición prolongadas, y 3) la acumulación de calcio en los terminales axónicos puede finalmente conducir a mejorar la salida sináptica desde ese terminal.

Memoria a largo plazo intermedia. Este tipo de memoria puede ser el resultado de alteraciones químicas o físicas temporales en la membrana presináptica o en la postsináptica, y que pueden persistir desde unos pocos minutos hasta varias semanas. Sobre estos mecanismos se han realizado estudios experimentales en el molusco *Aplysia*, como se muestra en la Figura 57-1. Se ha observado que, cuando se estimula una terminal facilitadora al mismo tiempo que se estimula otra llegada sensitiva, se produce una liberación de serotonina en el lado sináptico de la terminal sensitiva. La estimulación de los receptores de serotonina activan la adenilciclasa en el terminal sensitivo principal; esto induce la formación de cAMP, que hace que se libere una proteína quinasa y conduzca a la fosforilación de una proteína que bloquea los canales de potasio en el terminal sensitivo. La disminución de la conductancia al potasio origina un potencial de acción muy prolongado que alcanza al terminal sensitivo, y éste, a su vez, aumenta la entrada de calcio en el terminal sensitivo; los iones calcio aumentan la liberación de neurotransmisor desde el terminal sensitivo, con lo que se facilita la transmisión en esta sinapsis.

Memoria a largo plazo. Se cree que la memoria a largo plazo es el resultado de *cambios estructurales* en las sinapsis, que mejoran o suprimen la conducción de la señal. Estos cambios estructurales incluyen: 1) aumento del número de lugares de liberación de la vesícula sináptica; 2) aumento del número de vesículas sinápticas disponibles; 3) aumento del número de terminales sinápticas, y 4) cambios de la forma o del número de espinas postsinápticas.

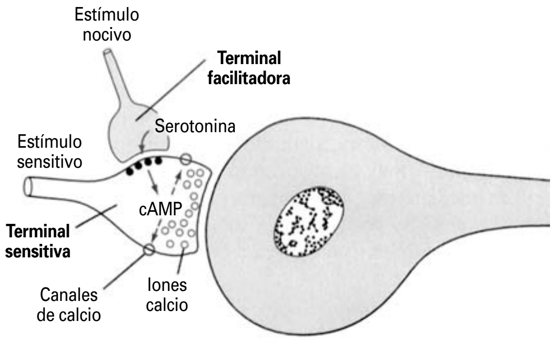


Figura 57-1. Sistema de memoria descubierto en el caracol *Aplysia.*

Consolidación de la memoria

Para que los recuerdos se conviertan en memoria a largo plazo deben ser *consolidados*; esto es, deben iniciar cambios químicos o estructurales que apoyen la formación de memoria a largo plazo. En general, se requieren de cinco a diez minutos para una consolidación mínima, mientras que es necesaria una hora o más para una consolidación fuerte. Se piensa que el mecanismo de *repetición* representa el proceso de consolidación.

La repetición una y otra vez de la misma información en la mente potencia la transferencia de la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo. Con el tiempo, las características importantes de las experiencias sensitivas se fijan cada vez más en los almacenes de la memoria. También, durante la consolidación, los recuerdos se codifican en diferentes clases de información. Por ejemplo, las experiencias nuevas y antiguas relativas a un tópico se comparan por sus semejanzas y diferencias, y es la última información la que se almacena.

Función de partes concretas del encéfalo en el proceso de la memoria

Las lesiones del hipocampo conducen a la *amnesia anterógrada*, o la incapacidad para formar o almacenar *nuevos* recuerdos. Este proceso no afecta a los recuerdos almacenados antes de la lesión, lo que se atribuye a que el hipocampo (y también el núcleo talámico dorsomedial) está conectado con los llamados centros *de castigo y recompensa.* Es decir, en el hipocampo nuestras experiencias pueden estar asociadas con el placer o el castigo, y eso constituye la base de iniciación del proceso de la memoria. Las lesiones del tálamo conducen a la pérdida de memoria a largo plazo, y en algunos casos, con daños en el hipocampo. Se supone que el tálamo puede ser una parte del mecanismo que busca las memorias almacenadas y las «lee». Es interesante el hecho de que las personas que presentan lesiones en el hipocampo no tengan dificultad en adquirir destrezas físicas que requieren solamente una repetición manual, y que no implican expresión verbal u otros tipos simbólicos de inteligencia superior. Esto sugiere que los mecanismos de la memoria implicados en distintas funciones están distribuidos en más de una localización en el cerebro.

58

Mecanismos cerebrales de la conducta y la motivación: el sistema límbico y el hipotálamo

■ SISTEMAS ACTIVADORES-IMPULSORES DEL ENCÉFALO (p. 817)

Las señales del tronco encefálico activan la parte cerebral del encéfalo de dos maneras: 1) estimulando el nivel de fondo de la actividad de amplias zonas del cerebro, y 2) activando los sistemas neurohormonales que liberan neurotransmisores semejantes a las hormonas facilitadores o inhibidores específicos dentro de determinadas áreas del cerebro.

Control de la actividad cerebral por las señales excitadoras continuas del tronco encefálico

El *área excitadora reticular* se encuentra en la formación reticular de la protuberancia y del mesencéfalo. Este área tiene fibras medulares descendentes dirigidas hacia la médula espinal que proporcionan una influencia excitadora sobre las motoneuronas que inervan los músculos antigravitatorios. Asimismo, también envía fibras ascendentes hacia varios lugares, incluido el tálamo, donde las neuronas se distribuyen a todas las regiones de la corteza cerebral.

Las señales que alcanzan el tálamo son de dos tipos. Un tipo se origina en las grandes neuronas reticulares colinérgicas, de transmisión rápida, que excitan el cerebro durante unos pocos milisegundos. El segundo tipo de señal se origina en las pequeñas neuronas reticulares que generan potenciales de acción relativamente lentos, y que terminan principalmente en los núcleos intralaminares y reticulares talámicos. Las señales excitadoras aumentan lentamente y producen un efecto amplio que controla el nivel de fondo de excitabilidad de las neuronas corticales.

El nivel de actividad en el área excitadora reticular está determinado en gran medida por las señales procedentes de las vías de la sensibilidad somática ascendentes, en particular la vía del dolor. Esto se dedujo experimentando con animales en los que se seccionó el tronco encefálico justo por delante de la entrada del nervio trigémino. Esto elimina de manera efectiva todas las señales de sensibilidad somática ascendentes, y el área reticular excitadora se va silenciando a medida que el animal entra en un estado cercano al coma. Curiosamente, la corteza también proporciona señales excitadoras descendentes hacia el área reticular excitadora; estas señales sirven de retroacción positiva que permite que la actividad cerebral refuerce la acción del sistema reticular descendente. El tálamo y la corteza están enlazados por conexiones recíprocas. Parte del proceso del «pensamiento» que implican la formación de recuerdos son consecuencia de las señales reverberantes que se transfieren entre el tálamo y la corteza.

El tronco encefálico inferior en el bulbo ventromedial contiene un *área reticular inhibidora.* Esta región, del mismo modo que el área reticular excitadora situada en una posición más superior del tronco encefálico, proporciona fibras espinales descendentes que inhiben la actividad de los músculos antigravitatorios. De forma similar, el área reticular inhibidora envía fibras hacia la parte superior para disminuir los niveles excitadores del cerebro a través de los sistemas serotoninérgicos (se tratará posteriormente).

■ CONTROL NEUROHORMONAL DE LA ACTIVIDAD ENCEFÁLICA

Un segundo método para alterar el nivel de retroacción de la actividad encefálica, afecta a las fibras que provienen de los grupos celulares que utilizan agentes neurotransmisores excitadores o inhibidores y que funcionan de manera similar a las hormonas; estos tres agentes son *noradrenalina, dopamina* y *serotonina*.

- El *sistema de la noradrenalina* se origina en neuronas del *locus ceruleus*, que se encuentra en la parte anterior de la protuberancia y el mesencéfalo caudal. Por lo general estas células tienen axones largos y muy ramificados, que se extienden por muchas áreas del cerebro, incluyendo el tálamo y la corteza cerebral. En la mayoría de sus objetivos sinápticos, la noradrenalina tiene efectos excitadores, si bien en ciertas regiones produce efectos inhibidores debido al receptor al que se une. Con frecuencia, los efectos de la noradrenalina son *moduladores*. Esto es, en lugar de producir un potencial de acción en la neurona estimulada, eleva el nivel de excitabilidad de la célula y posibilita la excitación de potenciales de acción en respuesta a una señal posterior.

- Las neuronas de la parte compacta (pars compacta) de la *sustancia negra* representan una fuente importante de *fibras de dopamina* que se prolongan anteriormente hacia el caudado y el putamen, como el *sistema negroestriado*. Las fibras de dopamina pueden provocar tanto excitación como inhibición. Las neuronas de algunos circuitos de los ganglios basales presentan receptores que producen potenciales postsinápticos cuando se unen a la dopamina, mientras que los receptores de otros circuitos producen justo el efecto contrario (inhibición).
- Los núcleos del rafe son grupos de células relativamente pequeños, delgados y discontinuos, que se encuentra a distintos niveles de la línea media del tronco encefálico, extendiéndose desde el mesencéfalo hasta el bulbo. La mayoría de las neuronas (aunque no todas) utilizan *serotonina* como neurotransmisor, y un amplio número de las fibras que producen serotonina se dirigen hacia el tálamo y la corteza. Cuando se libera serotonina en la corteza, casi siempre produce efectos inhibidores.

Existen otros sistemas neurotransmisores con importantes funciones en el tálamo y la corteza cerebral, como son las encefalinas y endorfinas, el GABA, el glutamato, la vasopresina, la hormona adrenocorticotrópica, la angiotensina II, el péptido intestinal vasoactivo y la neurotensina.

■ ANATOMÍA FUNCIONAL DEL SISTEMA LÍMBICO (p. 820)

El sistema límbico es una combinación de circuitos neuronales que controla la conducta emocional y los impulsos motivacionales. Este gran complejo de estructuras cerebrales tiene componentes corticales y subcorticales. *El grupo subcortical incluye el hipotálamo, el septo, el área paraolfatoria, el epitálamo, el núcleo talámico anterior, el hipocampo, la amígdala y partes de los ganglios basales*. Rodeando a las estructuras subcorticales está la corteza límbica, compuesta de la corteza orbitofrontal, la circunvolución subcallosa, la circunvolución del cíngulo y la circunvolución del parahipocampo. La fuente de salida más importante de las estructuras subcorticales es el hipotálamo; comunica con los núcleos del tronco encefálico a través del fascículo prosencefálico medial, que conduce las señales bidireccionalmente, hacia abajo al tronco encefálico y de vuelta al prosencéfalo.

Hipotálamo: un centro importante de control del sistema límbico (p. 822)

La influencia del hipotálamo se extiende hacia abajo al tronco encefálico y hacia arriba al diencéfalo, la corteza límbica y a la

hipófisis. El hipotálamo controla: 1) las funciones vegetativas y endocrinas, y 2) la conducta y la motivación.

Funciones de control vegetativo y endocrino. El hipotálamo se puede dividir en distintos grupos de células responsables de ciertas funciones; sin embargo, la localización de la función es menos precisa de lo que sugieren los estudios.

- *Regulación cardiovascular.* Afecta al control de la presión arterial y al ritmo cardíaco y, por lo general, se centra en las áreas hipotalámicas lateral y posterior, las cuales aumentan la presión sanguínea y el ritmo cardíaco, o en el área preóptica, que las disminuye. Estos efectos se transmiten a través de los centros cardiovasculares de la protuberancia y de la formación reticular bulbar.
- *Regulación de la temperatura corporal.* Está controlada por neuronas del área preóptica que permiten sentir los cambios de temperatura de la sangre que fluye a través del área. Los aumentos o descensos de temperatura avisan a las células apropiadas que activan los mecanismos que hacen subir o bajar la temperatura del cuerpo.
- *Regulación de la ingestión de agua corporal.* Está controlada por mecanismos que generan sed o controlan la excreción de agua por la orina. El centro de la sed se encuentra en el hipotálamo lateral; cuando se eleva aquí la concentración de electrólitos, se inicia un deseo de «beber». El núcleo supraóptico participa en los mecanismos que controlan la excreción urinaria de agua, y aquí las neuronas liberan la hormona antidiurética (HAD, o vasopresina) a la hipófisis posterior y luego pasa a la sangre y actúa sobre los túbulos colectores renales para provocar una reabsorción de agua con lo que la orina se hace más concentrada.
- *Contracción uterina y secreción de leche.* Se estimulan por la *oxitocina*, que liberan las neuronas del núcleo paraventricular.
- *Regulación gastrointestinal y de la alimentación.* Están controladas por diferentes áreas hipotalámicas. El hipotálamo lateral origina el deseo de buscar comida, por lo que la lesión en esta zona provoca la pérdida del apetito. Al núcleo ventromedial se conoce como centro de la saciedad, porque su actividad detiene el deseo de comer. Los núcleos mamilares controlan ciertos reflejos relacionados con la alimentación, como el lamerse los labios y la deglución.
- *Regulación de la hipófisis anterior.* Se lleva a cabo en el hipotálamo, donde se segregan factores liberadores o inhibidores que son transportados por el sistema porta al lóbulo anterior de la hipófisis, donde actúan sobre las células glandulares que producen hormonas en la hipófisis anterior. Las neuronas hipotalámicas que producen estos factores se encuentran en la zona periventricular, el núcleo infundibular y el núcleo ventromedial.

Funciones de control de la conducta del hipotálamo y de las estructuras límbicas asociadas. La conducta emocional se ve afectada por la estimulación o lesión del hipotálamo. Los efectos producidos por la estimulación son: 1) aumento general del nivel de actividad, lo que conduce a la cólera y a la agresión; 2) sensación de tranquilidad, placer y satisfacción; 3) de miedo, castigo y aborrecimiento, y 4) impulso sexual. Los efectos producidos por las lesiones del hipotálamo incluyen: 1) una pasividad extrema y pérdida de estímulos, y 2) hacen comer y beber en exceso, producen accesos de rabia y conducta violenta.

Centros de recompensa y de castigo

Las principales estructuras cuya estimulación provoca un sentimiento agradable o sensación de recompensa, se encuentran a lo largo del haz prosencefálico medial, especialmente en el hipotálamo lateral y ventromedial. Recíprocamente, las áreas que cuando se estimulan provocan una conducta de aversión son el mesencéfalo periacueductal gris, las zonas periventriculares del tálamo y el hipotálamo, la amígdala y el hipocampo.

Conducta colérica

Cuando se estimulan de forma intensa los centros de aversión del hipotálamo lateral y la zona periventricular en un animal, se produce una respuesta colérica. Ésta hace que el animal adopte una postura de defensa, estire las garras, levante la cola, sisee y escupa, gruña y erice el pelo. Normalmente, la reacción de cólera está controlada por la actividad del hipotálamo ventromedial.

Importancia de la recompensa y el castigo en la conducta definida

Casi todos nuestros comportamientos diarios están relacionados con el castigo o la recompensa. La administración de tranquilizantes inhibe los centros del castigo y la recompensa y con eso disminuye en general la conducta afectiva. No obstante, estas drogas no son selectivas y también se pueden disminuir otras funciones hipotalámicas, originando así efectos laterales potencialmente peligrosos. También la estimulación que afecta tanto a los centros de castigo como de recompensa tiende a formar profundas huellas de la memoria y las respuestas a esta estimulación se dice que están reforzadas. Otros estímulos que esencialmente son indiferentes, tienden a hacerse habituales.

FUNCIONES ESPECÍFICAS DE OTRAS PARTES DEL SISTEMA LÍMBICO (p. 826)

El hipocampo. La estimulación del hipocampo puede causar cólera, pasividad o impulso sexual excesivo. También es hiperexcitable, y un estímulo débil puede provocar un ataque epiléptico. Las lesiones del hipocampo conducen a una profunda incapacidad para formar nuevos recuerdos basados en cualquier tipo de simbolismo verbal (lenguaje), lo que se conoce como *amnesia anterógrada*. Se ha sugerido que el hipocampo proporciona la señal para que se consolide la memoria (esto es, la transformación de memoria a corto plazo en memoria a largo plazo).

La amígdala. Es un gran grupo de células que se encuentra en el polo medial anterior del lóbulo temporal, y está subdividida en un grupo nuclear corticomedial y un grupo de núcleos basolateral. Las salidas de la amígdala son varias y extensas, alcanzan la corteza, el hipocampo, el septo, el tálamo y el hipotálamo. La estimulación de la amígdala produce cambios del ritmo cardíaco y de la presión arterial, motilidad gastrointestinal, defecación y micción, dilatación pupilar, piloerección y secreción de hormonas de la hipófisis anterior. Además, se pueden provocar movimientos involuntarios como movimientos tónicos de postura, movimientos de giro, clono, y movimientos asociados con el olfateo y el comer. Además puede originar conductas como la cólera, la huida y actividad sexual. La destrucción bilateral de los lóbulos temporales conduce al *síndrome de Kluver-Bucy* que comprende una excesiva tendencia de examinar los objetos con la boca, pérdida del miedo, disminución de la agresividad, mansedumbre, cambios en los hábitos alimenticios, ceguera psicógena e impulso sexual excesivo.

La corteza límbica. Las distintas funciones de las diferentes regiones de la corteza límbica no son del todo conocidas. Su conocimiento deriva de los efectos producidos por las lesiones de la corteza. La destrucción bilateral de la corteza temporal anterior conduce al síndrome de Kluver-Bucy descrito anteriormente. Las lesiones bilaterales de la corteza orbitotemporal posterior conducen al insomnio e inquietud (agitación continua). La destrucción bilateral del cuerpo calloso y de las circunvoluciones subcallosas provocan una reacción de cólera extrema.

59

Estados de actividad cerebral: sueño; ondas cerebrales; epilepsia; psicosis

SUEÑO (p. 831)

El sueño se define como un estado de inconsciencia del cual se puede despertar por estímulos sensitivos. Los investigadores consideran que hay dos tipos de sueño completamente diferentes: sueño de ondas lentas y sueño con movimientos oculares rápidos (REM).

Sueño de ondas lentas. Es el tipo de sueño profundo, sosegado, caracterizado por una disminución del tono vascular periférico, de la presión sanguínea, de la frecuencia respiratoria y de la tasa metabólica. Durante el sueño de ondas lentas se puede soñar, pero estos sueños no se recuerdan.

Sueño REM. Se llama *sueño paradójico*, porque el cerebro está bastante activo y hay contracciones del músculo esquelético. Generalmente, los sueños REM duran de 5 a 30 minutos y se repiten aproximadamente cada 90 minutos. El REM puede faltar cuando una persona está extremadamente cansada, pero finalmente aparecerá a medida que va descansado. Existen varias características importantes del sueño REM: 1) se produce ensoñación, y los sueños, al menos en parte, pueden repetirse; 2) es más difícil despertar a una persona en el sueño REM, y, sin embargo, por la mañana se despierta en período de sueño REM; 3) el tono muscular está muy disminuido; 4) la frecuencia cardíaca y respiratoria se hacen irregulares; 5) a pesar de la disminución del tono muscular, se producen contracciones musculares, especialmente los movimientos rápidos de los ojos, y 6) el metabolismo cerebral aumenta hasta un 20 % y el EEG muestra ondas cerebrales que son características del estado de vigilia.

Teorías básicas del sueño

Inicialmente se consideró favorable la teoría *pasiva* del sueño, que sugiere que el sueño sucede cuando el sistema reticular

activador simplemente se fatiga. Este punto de vista cambió al comprobarse que cuando a un animal se le seccionaba el tronco encefálico en la región de la protuberancia media, el animal nunca dormía. Hoy día se cree que el sueño está producido por un mecanismo *activo* que inhibe otras partes del cerebro.

Mecanismos que causan el sueño

El sueño se puede producir por la estimulación de cualquiera de las tres áreas cerebrales que se describen a continuación. El lugar más importante es el *rafe de la protuberancia inferior y el bulbo*. Muchas de las neuronas de los núcleos del rafe utilizan como neurotransmisor la *serotonina*; se sabe que los fármacos que bloquean la formación de serotonina impiden el sueño. Además, la estimulación de los núcleos del fascículo solitario también promueve el sueño, pero solo se producirá si los núcleos del rafe son también funcionales. La activación del *nivel supraquiasmático del hipotálamo* o de los *núcleos medianos del tálamo* también producen sueño. No obstante, algunos estudios han demostrado que las concentraciones de serotonina en sangre son generalmente inferiores durante el sueño que en la vigilia; esto sugiere que alguna otra sustancia es la responsable de la producción del sueño. Una posibilidad es el *pétido muramílico*, que se acumula en el líquido cefalorraquídeo y en la orina. Cuando se inyectan en el tercer ventrículo unos microgramos de esta sustancia en unos minutos se induce el sueño.

El sueño REM se mejora mediante agonistas colinérgicos. Se ha postulado que algunas de las prolongaciones de las neuronas colinérgicas de la formación reticular del mesencéfalo son las responsables de la iniciación del sueño REM. Estas prolongaciones activan sólo a las neuronas que conducen a la activación del sueño REM, e impiden aquellos sistemas que contribuyen a la producción del estado de vigilia y el sistema de activación reticular.

Efectos fisiológicos del sueño

La vigilia prolongada (falta de sueño) se asocia con la inactividad de la mente, la irritabilidad e incluso la conducta psicótica. El sueño restablece el equilibrio normal de la actividad de muchas partes del cerebro, desde los centros intelectuales superiores de la corteza, hasta las funciones vegetativas y de conducta del hipotálamo y del sistema límbico. Se desconocen las peculiaridades de este proceso. De forma similar, se sabe que la privación del sueño afecta a otros sistemas del cuerpo que regulan la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca, el tono vascular periférico, la actividad muscular y la tasa metabólica basal. De nuevo, los mecanismos no están todavía definidos.

■ ONDAS CEREBRALES (p. 834)

Los potenciales eléctricos que se originan cerca de la superficie del cerebro y se recogen fuera de la cabeza se denominan ondas cerebrales, y su proceso de registro es un *electroencefalograma* (EEG). El intervalo de potenciales registrados varía entre 0 y 200 microvoltios, y sus intervalos de frecuencia varían desde una vez cada pocos segundos hasta 50 o más por segundo. Aparecen diferentes patrones de ondas; algunos son característicos de anormalías cerebrales específicas. Se han descrito cuatro patrones principales de ondas cerebrales: *ondas alfa, beta, theta y delta*.

- *Ondas alfa.* Son ondas rítmicas con una frecuencia de entre 8 a 12 Hz y alrededor de 50 microvoltios. Se encuentran en las personas que están despiertas pero en reposo (ojos cerrados).
- *Ondas beta.* Estas ondas aparecen cuando se tienen los ojos abiertos en condiciones de luz; tienen una frecuencia ligeramente superior (14-80 Hz) y voltajes inferiores a 50 microvoltios. Para que se registren estas ondas las fibras talamocorticales han de estar intactas; presumiblemente, también deben de ser funcionales las señales reticulares ascendentes hacia el tálamo.
- *Ondas theta.* Estas ondas tienen intervalos de frecuencia entre 4 y 7 Hz y suceden principalmente en las áreas temporal y parietal de los niños; en los adultos pueden aparecer durante períodos de estrés emocional. Estas ondas también aparecen asociadas con trastornos y estados degenerativos cerebrales.
- *Ondas delta.* Incluyen todas las ondas por debajo de 3.5 Hz y se producen durante el sueño profundo, en enfermedades graves del cerebro y en la lactancia. Parece ser que persisten cuando faltan las señales corticales que proceden del tálamo y de los centros cerebrales inferiores. Puesto que estas ondas se pueden observar en el sueño de ondas lentas, es probable que este estado de sueño se deba a que la corteza queda liberada de la influencia de los centros inferiores.

Alteraciones electroencefalográficas en diferentes etapas de la vigilia y el sueño.

Cuando se pasa de la vigilia en alerta al sueño profundo, se produce un cambio gradual de los patrones de las ondas cerebrales que va desde ondas de alta frecuencia y voltaje bajo (alfa) hasta ondas de baja frecuencia y voltaje alto (delta). Estos cambios también se pueden describir como una progresión desde la actividad *desincronizada* (alerta) hasta los patrones *sincrónicos* (sueño profundo). El sueño REM es otra vez para-

dójico, porque es un estado de sueño en el que todavía el cerebro muestra una actividad asincrónica característica del estado de vigilia.

■ EPILEPSIA (p. 836)

La epilepsia se caracteriza por una actividad excesiva e incontrolada del sistema nervioso que se denomina convulsión. Se han descrito tres tipos principales de epilepsia: *epilepsia de gran mal, epilepsia de pequeño mal* y *epilepsia focal.*

- *Epilepsia de gran mal.* Es la variedad más grave; parece ser el resultado de descargas intensas de todas las áreas del cerebro incluyendo la corteza, el tálamo y el tronco encefálico. Al principio se producen convulsiones tónicas generalizadas por todo el cuerpo y, después, convulsiones tónicoclónicas alternantes. Esta actividad puede durar de tres a cuatro minutos. A continuación se produce una depresión posconvulsión del sistema nervioso, que puede llevar a la persona a permanecer durante varias horas en un estado de estupor, fatiga y sueño. La actividad EEG durante una convulsión de este tipo muestra patrones de alto voltaje y alta frecuencia muy característicos. En las personas susceptibles las convulsiones de gran mal puede desencadenarse por: 1) un estímulo emocional fuerte; 2) alcalosis causada por hiperventilación; 3) fármacos; 4) fiebre, y 5) ruidos intensos o destellos luminosos. Además, pueden desencadenar la crisis los tumores y los traumatismos cerebrales. Se dice que las convulsiones de gran mal se producen en personas predispuestas a circuitos electrogénicos anormales en el cerebro.
- *Epilepsia de pequeño mal.* Es una actividad convulsiva menos grave en la que la persona pierde la conciencia entre 3 y 30 segundos, y experimenta pequeñas sacudidas de los músculos de la cabeza o de la cara, especialmente parpadeo de los ojos. También se llama *convulsión de ausencia*. Se cree que esta actividad está limitada al funcionamiento anormal del sistema talamocortical. A veces un ataque de pequeño mal puede derivar en una crisis de gran mal.
- *Epilepsia focal.* Este tipo de actividad consulsiva puede afectar a casi cualquier parte del encéfalo. Casi siempre está causada por alguna anomalía local como la formación de un tejido cicatricial, un tumor, la isquemia o una anomalía congénita. La presentación típica es una sacudida muscular focal que se extiende a las partes adyacentes del cuerpo. A menudo se puede utilizar el EEG para localizar el foco inicial de la actividad cerebral anormal, de manera que pueda eliminarse por medios quirúrgicos.

■ CONDUCTA PSICÓTICA Y DEMENCIA (p. 837)

Depresión y psicosis maníaco-depresiva

Estos trastornos podrían ser el resultado de un descenso de la producción de noradrenalina, serotonina o de ambas. Los fármacos que aumentan los efectos excitatorios de la noradrenalina son eficaces en el tratamiento de la depresión, como por ejemplo, los inhibidores de la monoamina oxidasa, los atidepresivos tricíclicos y los fármacos que aumentan la acción de la serotonina. Las enfermedades maníaco-depresivas (trastorno bipolar) pueden tratarse de manera eficaz con compuestos de litio que disminuye las acciones de la noradrenalina y la serotonina.

Esquizofrenia

Para este trastorno que se manifiesta porque la persona oye voces, tiene delirios de grandeza, intenso miedo o paranoia, hay tres explicaciones posibles: a) circuitos anormales en la corteza prefrontal; b) actividad excesiva de los sistemas de la dopamina que se proyectan hacia la corteza, y c) funcionamiento anormal de los circuitos límbicos relacionados con el hipocampo. El exceso de señales de dopamina afecta a las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo (sistema dopaminérgico mesolímbico) que están separadas de las de la sustancia negra que está relacionada con la enfermedad de Parkinson. Las pruebas que apoyan esta teoría derivan de la utilización de fármacos como la cloropromacina y el haloperidol, que disminuyen la liberación de dopamina en los terminales axónicos, que reducen los síntomas esquizofrénicos.

Enfermedad de Alzheimer

Esta enfermedad de la vejez se caracteriza por la acumulación de *placas de amiloide* en extensas áreas del cerebro, como la corteza cerebral, el hipocampo y los ganglios basales. La aparición de esta grave demencia puede relacionarse con la abundante pérdida de entradas colinérgicas a la corteza cerebral como consecuencia de la pérdida de neuronas en los núcleos basales de Meynert. Muchos pacientes también muestran una anomalía genética que afecta a la apolipoproteína E, una proteína que transporta colesterol.

60

El sistema nervioso autónomo; la médula suprarrenal

La parte del sistema nervioso que controla las funciones viscerales del cuerpo se denomina *sistema nervioso autónomo.* Este sistema actúa rápidamente controlando la presión arterial, la motilidad y secreción gastrointestinal, el vaciado de la vejiga urinaria, la sudoración, la temperatura corporal y otras muchas actividades.

■ ORGANIZACIÓN GENERAL DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (p. 841)

Las partes centrales del sistema nervioso autónomo se encuentran en el *hipotálamo,* el *tronco encefálico* y la *médula espinal.* Los centros cerebrales superiores, como la *corteza límbica* y partes de la *corteza cerebral,* pueden influir en la actividad del sistema nervioso autónomo al enviar señales hacia el hipotálamo y áreas cerebrales inferiores.

El sistema nervioso autónomo es un sistema motor para los órganos viscerales, los vasos sanguíneos y las glándulas secretoras. El cuerpo celular de la *neurona preganglionar* se encuentra en el tronco encefálico o en la médula espinal. El axón de esta motoneurona visceral es una delgada fibra mielínica preganglionar que se dirige hacia un *ganglio autónomo.* El cuerpo celular de la neurona posganglionar se encuentra en el ganglio y envía un axón no mielinizado, la *fibra posganglionar*, a las células efectoras viscerales.

En general, los ganglios simpáticos se encuentran en las proximidades del sistema nervioso central, mientras que los ganglios parasimpáticos se encuentran en las proximidades de los tejidos efectores. Las vías simpáticas tienen fibras preganglionares cortas y fibras posganglionares largas, mientras que las vías parasimpáticas tienen fibras preganglionares largas y fibras posganglionares cortas.

Anatomía fisiológica del sistema nervioso simpático

Las motoneuronas viscerales de la división simpática del sistema nervioso autónomo se encuentran en el *asta intermediola-*

teral de la médula espinal, desde el nivel D-1 al L-2. Los axones de estas motoneuronas salen de la médula espinal a través de la *raíz anterior*. Desde aquí, el axón puede tomar una de estas tres vías:

1. Puede entrar en la *cadena simpática* a través del *ramo comunicante blanco* y terminar en su lugar de origen.
2. Puede entrar en la cadena simpática a través del ramo comunicante blanco y ascender o descender antes de terminar en la cadena simpática en un lugar diferente.
3. Puede entrar en la cadena simpática a través del ramo comunicante blanco y salir, sin hacer sinapsis, a través del *nervio esplácnico,* y terminar en un *ganglio prevertebral.*

La neurona posganglionar se origina en un ganglio de la cadena simpática o en un ganglio prevertebral. Desde ambos lugares, las fibras posganglionares se dirigen a sus destinos.

Las fibras nerviosas simpáticas preganglionares hacen todo el trayecto hasta la médula suprarrenal sin hacer sinapsis. Las fibras nerviosas simpáticas preganglionares que inervan la médula suprarrenal se originan en el asta intermediolateral de la médula espinal; luego, pasan a través de las cadenas simpáticas y nervios esplácnicos para alcanzar la médula suprarrenal, donde terminan directamente en células neuronales modificadas que segregan adrenalina y noradrenalina al torrente circulatorio. Las células secretoras de la médula suprarrenal derivan embriológicamente del tejido nervioso, y son análogas a las neuronas posganglionares.

Anatomía fisiológica del sistema nervioso parasimpático

Las motoneuronas viscerales de la división parasimpática del sistema nervioso autónomo se localizan en distintos núcleos del tronco encefálico, o en los segmentos sacros 2 a 4 de la médula espinal. Los axones de estas motoneuronas abandonan el tronco encefálico a través de los *pares craneales III, VII, IX y X,* o bien abandonan la médula espinal sacra a través de los *nervios pelvianos.*

Las fibras parasimpáticas del *tercer par craneal* se dirigen a los esfínteres pupilares y los músculos ciliares de los ojos. Las fibras del *séptimo par craneal* van a las glándulas lacrimales, nasales y submandibulares, y las fibras del *noveno par craneal* alcanzan las glándulas parótidas. Cerca del 75 % de las fibras nerviosas parasimpáticas se localizan en el *décimo par craneal*, el *nervio vago*. El vago proporciona las señales parasimpáticas al corazón, pulmones, esófago, estómago, intestino delgado, mitad proximal del colon, hígado, vesícula biliar, páncreas y parte superior de los uréteres.

Las *fibras parasimpáticas sacras* se distribuyen por el colon descendente, el recto, la vejiga urinaria, la parte inferior de los uréteres y los genitales externos.

■ CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DE LA FUNCIÓN SIMPÁTICA Y PARASIMPÁTICA (p. 843)

Las dos sustancias neurotransmisoras principales del sistema nerviosos autónomo son *la acetilcolina* y la *noradrenalina*. Se dice que las neuronas autónomas que segregan acetilcolina son *colinérgicas,* y las que segregan noradrenalina se dice que son *adrenérgicas*. Todas las neuronas preganglionares de las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo son colinérgicas. Por tanto, la acetilcolina y la sustancias semejantes a la acetilcolina, excitarán a las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas.

Potencialmente, todas las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático segregan acetilcolina y son colinérgicas. La mayoría de las neuronas simpáticas posganglionares segregan noradrenalina y son adrenérgicas. No obstante, unas pocas fibras nerviosas simpáticas posganglionares son colinérgicas. Estas fibras inervan las glándulas sudoríparas, los músculos piloerectores y algunos vasos sanguíneos.

Síntesis y secreción de acetilcolina y noradrenalina en las terminaciones nerviosas posganglionares

La acetilcolina se sintetiza en los terminales de las fibras nerviosas colinérgicas mediante la combinación de *acetil-CoA* con *colina*. Una vez liberada por la terminación nerviosa colinérgica, la acetilcolina se degrada rápidamente por la enzima *acetilcolinesterasa*.

La noradrenalina y la adrenalina se sintetizan a partir del aminoácido *tirosina*. La tirosina se convierte en DOPA, y luego en *dopamina*; la dopamina se convierte posteriormente convertida en *noradrenalina*. En la médula suprarrenal, esta reacción sigue un paso más para transformar el 80 % de la noradrenalina en *adrenalina*. La acción de la noradrenalina finaliza, bien por recaptación al interior de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, o bien por difusión desde las terminaciones nerviosas a los líquidos circundantes.

Los receptores colinérgicos se subdividen en receptores *muscarínicos* y *nicotínicos*. Los receptores muscarínicos se encuentran en todas las células efectoras estimuladas por las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático, así como aquellas que se estimulan por las neuronas colinérgi-

cas posganglionares del sistema nervioso simpático. Los receptores nicotínicos se encuentran en las sinapsis situadas entre las neuronas preganglionares y posganglionares, tanto del sistema simpático como del parasimpático, así como de las uniones neuromusculares del músculo esquelético.

Los receptores adrenérgicos se subdividen en receptores *alfa* y *beta*. La noradrenalina y la adrenalina tienen ciertas afinidades diferentes para los receptores alfa y beta. La noradrenalina estimula principalmente a los receptores alfa, y en menor medida a los receptores beta. La adrenalina estimula casi por igual a ambos tipos de receptores. Por tanto, los efectos relativos de la adrenalina y de la noradrenalina sobre los distintos órganos efectores se determinan por los tipos de receptores que tienen esos órganos.

La estimulación de los receptores alfa producen vasoconstricción, dilatación del iris, contracción de esfínteres intestinales y vesicales, y contracción de los músculos pilomotores.

Los receptores beta se subdividen en los tipos $beta_1$ y $beta_2$. La estimulación de los receptores $beta_1$ produce un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contracción miocárdica. La estimulación de los receptores $beta_2$ ocasiona vasodilatación en el músculo esquelético, broncodilatación, relajación uterina, termogénesis y glucogenolisis.

Acciones excitadoras e inhibidoras de la estimulación simpática y parasimpática (p. 846)

La estimulación simpática origina efectos excitadores en algunos órganos e inhibidores en otros. De la misma forma, la estimulación parasimpática tiene efectos excitadores en unos órganos e inhibidores en otros. Ocasionalmente, las dos divisiones del sistema nervioso autónomo actúan recíprocamente en un órgano, un sistema produce un aumento de la actividad y el otro un descenso de la misma. No obstante, la mayoría de los órganos están predominantemente controlados por uno de los dos sistemas.

Efectos de la estimulación simpática y parasimpática sobre órganos específicos (p. 846)

Los ojos. El sistema nervioso autónomo controla dos funciones de los ojos: la *apertura pupilar* y *el enfoque del cristalino*. La estimulación simpática contrae los *músculos meridionales* del iris, que dilatan la pupila, mientras que la estimulación parasimpática contrae el *músculo esfínter* del iris, que contrae la pupila. El enfoque del cristalino está casi totalmente contro-

lado por el sistema nervioso parasimpático. La excitación parasimpática contrae el músculo ciliar, que relaja la tensión del ligamento suspensor del cristalino y permite que se vuelva más convexo. Este cambio hace que el ojo enfoque los objetos próximos.

Glándulas del organismo. Las *glándulas nasales, lacrimales, salivales y gastrointestinales* se estimulan intensamente por el sistema nervioso parasimpático, lo que produce una abundante secreción acuosa. La estimulación simpática produce vasoconstricción de los vasos sanguíneos que irrigan las glándulas, reduciendo así sus tasas de secreción. La estimulación simpática tiene un efecto directo sobre las células glandulares, lo que provoca que formen una secreción concentrada que contiene más enzimas y moco.

Cuando se estimulan los nervios simpáticos las *glándulas sudoríparas* segregan grandes cantidades de sudor. La estimulación parasimpática no tiene efectos sobre la secreción de las glándulas sudoríparas. Las fibras simpáticas de la mayor parte de las glándulas sudoríparas son colinérgicas; casi todas las demás fibras simpáticas son adrenérgicas.

Las *glándulas apocrinas* de las axilas segregan una secreción odorífera espesa, como resultado de la estimulación simpática. Estas glándulas no responden a la estimulación parasimpática. Las glándulas apocrinas se controlan por fibras adrenérgicas más que por las colinérgicas.

Aparato digestivo. La estimulación simpática y parasimpática puede afectar a la actividad gastrointestinal, principalmente aumentando o disminuyendo la actividad del *sistema nervioso entérico*. En general, la estimulación parasimpática aumenta el grado de actividad del conjunto del tubo digestivo. La función normal del tubo digestivo no depende mucho de la estimulación simpática. Sin embargo, una estimulación simpática intensa inhibe el peristaltismo y aumenta el tono de varios esfínteres del tubo digestivo.

Corazón. La estimulación simpática aumenta la frecuencia y la fuerza de las contracciones cardíacas. La estimulación parasimpática produce los efectos opuestos.

Vasos sanguíneos sistémicos. La estimulación simpática produce vasoconstricción de muchos de los vasos sanguíneos del cuerpo, especialmente los de las vísceras abdominales y de la piel de las extremidades.

Presión arterial. La presión arterial está determinada por dos factores, la propulsión de la sangre por el corazón y la resistencia al flujo de esta sangre a través de los vasos sanguíneos. La estimulación simpática aumenta tanto la propulsión por el corazón como la resistencia al flujo, lo que se traduce en un aumento de la presión arterial. La estimulación parasimpática disminuye la capacidad de bombeo del corazón, pero no tiene

efecto sobre la resistencia periférica vascular. Este cambio produce un leve descenso de la presión arterial.

Función de la médula suprarrenal (p. 848)

La estimulación de los nervios simpáticos que inervan la médula suprarrenal hace que se liberen grandes cantidades de adrenalina y noradrenalina a la sangre circulante. Cerca del 80 % de la secreción procedente de la médula suprarrenal es adrenalina y casi el 20 % noradrenalina. Los efectos de la adrenalina y noradrenalina liberadas por la médula suprarrenal duran de 5 a 10 veces más que cuando son liberadas por las neuronas simpáticas, porque estas hormonas se eliminan lentamente en la sangre.

La noradrenalina circulante origina vasoconstricción, aumento de la frecuencia y contractilidad cardíaca, inhibe el tracto gastrointestinal y dilata las pupilas. La adrenalina circulante, por su habilidad para estimular intensamente los receptores beta, tiene un efecto mayor sobre el gasto cardíaco que la noradrenalina. La adrenalina produce solo una débil constricción de los vasos sanguíneos musculares, lo que provoca un ligero aumento de la presión arterial y un drástico ascenso del gasto cardíaco.

La adrenalina y la noradrenalina casi siempre se liberan por la médula suprarrenal al mismo tiempo que los diferentes órganos se estimulan directamente por la activación simpática generalizada. Este mecanismo doble de la estimulación simpática proporciona un factor de seguridad, que asegura un mecanismo óptimo cuando se necesita.

«Tono» simpático y parasimpático (p. 849)

La tasa basal de actividad del sistema nervioso autónomo se conoce como *tono simpático* y *parasimpático*. Los tonos simpático y parasimpático permiten que un único sistema nervioso autónomo aumente o disminuya la actividad de un órgano visceral, o constriña o dilate un lecho vascular. El tono simpático generalmente constriñe las arteriolas sistémicas a la mitad de su diámetro máximo, mientras que el tono parasimpático mantiene normal la motilidad gastrointestinal.

Descarga masiva o discreta del sistema nervioso autónomo

En algunos casos, el sistema nervioso simpático se hace muy activo y origina una reacción que se extiende por todo el cuerpo denominada *respuesta de alarma o de estrés.* Otras veces,

la activación simpática tiene lugar en partes aisladas del cuerpo; por ejemplo, la sudoración y vasodilatación local son una respuesta al aumento local de la temperatura. El sistema nervioso parasimpático generalmente es el responsable de cambios muy específicos de las funciones viscerales, como los cambios en las secreciones salivales y gástricas o en el vaciado de la vejiga y del recto.

La activación masiva del sistema nervioso simpático puede conseguirse por un estado de miedo, de cólera o de dolor intenso. El resultado es un estado de alarma o de estrés denominado *reacción de lucha o huida.* La activación masiva simpática ocasiona un aumento de la presión arterial, del flujo sanguíneo a los músculos, de la tasa metabólica, de la concentración de glucosa en sangre, de la glucogenolisis, de la actividad mental y una disminución del flujo sanguíneo hacia el tubo digestivo y los riñones y del tiempo de coagulación. Estos efectos permiten a la persona realizar una actividad más vigorosa que la que de otra manera podría realizar.

■ FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (p. 853)

Fármacos que actúan sobre los órganos efectores adrenérgicos: fármacos simpaticomiméticos

Los fármacos que actúan de forma similar a la noradrenalina y la adrenalina en los terminales nerviosos simpáticos se denominan *fármacos adrenérgicos o simpaticomiméticos*. Existen muchos fármacos de este tipo, y difieren entre sí por el grado en que estimulan a los distintos receptores adrenérgicos y por la duración de su acción. La mayoría de los fármacos simpaticomiméticos tienen una acción que dura de 30 minutos a 2 horas, mientras que la noradrenalina y la adrenalina tienen una duración de sólo 1 ó 2 minutos.

El fármaco *fenilefrina* estimula específicamente los receptores alfa. El fármaco *isopreterenol* estimula tanto a los receptores $beta_1$ como a los $beta_2$ y el *albuterol* estimula solamente los receptores $beta_2$.

Fármacos que estimulan la liberación de noradrenalina de los terminales nerviosos. Ciertos fármacos tienen una acción simpatomimética indirecta y en lugar de activar directamente los receptores adrenérgicos, inducen la secreción de noradrenalina de las vesículas almacenadas en las terminaciones nerviosas simpáticas. Los fármacos *efedrina, anfetamina* y *tiramina* pertenecen a esta clase de compuestos.

Fármacos que bloquean la actividad adrenérgica. La actividad adrenérgica puede bloquearse en varios puntos del

proceso de estimulación: 1) la síntesis y almacenamiento de noradrenalina en las terminales de los nervios simpáticos puede bloquearse por la *reserpina*; 2) la liberación de noradrenalina por las terminales simpáticas puede bloquearse por la *guanetidina*, y 3) los receptores adrenérgicos pueden bloquearse por la *fenoxibenzamina* y *fentolamina*, que bloquean los receptores alfa, o por el *propanolol*, que bloquea los receptores $beta_1$ y $beta_2$.

Fármacos que actúan sobre los órganos efectores colinérgicos

Los receptores de la acetilcolina, que se encuentran en las células nerviosas posganglionares y en los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, son receptores de la acetilcolina del tipo *nicotínico,* mientras que los receptores de la acetilcolina que se encuentran en los órganos efectores parasimpáticos son del tipo *muscarínico*. Los fármacos que actúan como la acetilcolina en los órganos efectores se llaman fármacos *parasimpatomiméticos* o *muscarínicos*. La *pilocarpina* actúa directamente sobre los receptores colinérgicos de tipo muscarínico. La acción muscarínica del fármaco también estimula las fibras simpáticas colinérgicas que inervan las glándulas sudoríparas, lo que produce una abundante sudoración.

Fármacos que prolongan la actividad de la acetilcolina. Algunos fármacos no tienen efecto directo sobre los receptores colinérgicos, más bien prolongan la acción de la acetilcolina al bloquear la *acetilcolinesterasa*; ejemplos de estos fármacos son la *neostigmina,* la *piridostigmina* y el *ambenonio*.

Fármacos que bloquean la actividad colinérgica. Los fármacos que bloquean el efecto de la acetilcolina sobre los receptores colinérgicos de tipo muscarínico se llaman *fármacos antimuscarínicos*. Son la *atropina*, la *homatropina* y la *escopolamina*. Estos fármacos no afectan a la acción nicotínica de la acetilcolina sobre las neuronas posganglionares o el músculo esquelético.

Fármacos que estimulan o bloquean las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas

Todas las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas contienen receptores de acetilcolina de tipo nicotínico. Los fármacos que estimulan las neuronas posganglionares de la misma manera que lo hace la acetilcolina se denominan *fármacos nicotínicos*. La nicotina excita a la vez a las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas, lo que produce

una fuerte vasoconstricción simpática y un aumento de la actividad gastrointestinal.

Fármacos que bloquean la transmisión del impulso desde las neuronas preganglionares a las posganglionares

Este tipo de fármacos, que bloquean simultáneamente el efecto estimulante de la acetilcolina en las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas, se conocen como *fármacos bloqueantes ganglionares*. Los fármacos como el *tetraetilamonio,* el *hexametonio* y el *pentolinio* se utilizan para bloquear la actividad simpática pero rara vez se utilizan para bloquear la actividad parasimpática. En muchos tejidos, los efectos del bloqueo simpático superan con mucho a los del bloqueo parasimpático. Los bloqueantes ganglionares se pueden administrar para reducir la presión arterial de los pacientes con hipertensión grave. Sin embargo, estos fármacos tienen ciertos efectos secundarios y son difíciles de controlar, lo que limita su uso.

61

Flujo sanguíneo cerebral, líquido cefalorraquídeo y metabolismo cerebral

El funcionamiento del cerebro está estrechamente ligado al nivel del flujo sanguíneo cerebral. La interrupción total del flujo sanguíneo al cerebro produce la pérdida de consciencia de 5 a 10 segundos, debido a la disminución del aporte de oxígeno y la detención consecuente de la actividad metabólica.

■ FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL (p. 855)

El flujo sanguíneo normal a través del cerebro de un adulto es en promedio de 50 a 65 mililitros por 100 gramos, o cerca de 750 a 900 mL/min; por lo tanto, el cerebro recibe aproximadamente el 15 % del total del gasto cardíaco en reposo.

El flujo sanguíneo cerebral se relaciona con el nivel de metabolismo. Hay tres factores metabólicos que tienen efectos importantes sobre el flujo sanguíneo cerebral: *dióxido de carbono, hidrogeniones* y *oxígeno*. El dióxido de carbono se combina con el agua para formar ácido carbónico, que se disocia parcialmente para formar hidrogeniones. Los hidrogeniones originan una vasodilatación cerebral que es proporcional a su concentración en la sangre cerebral. Cualquier sustancia que aumente la acidez del encéfalo y, por tanto, la concentración de hidrogeniones, aumentará el flujo sanguíneo cerebral; entre estas sustancias se encuentran el ácido láctico, el ácido pirúvico y otros compuestos ácidos que se forman en el curso del metabolismo. La disminución de la Po_2 en el tejido cerebral produce un aumento inmediato del flujo sanguíneo cerebral; esto se debe a la vasodilatación local de los vasos sanguíneos cerebrales.

Al medir el flujo sanguíneo cerebral local, se pudo comprobar que el flujo sanguíneo de un segmento del cerebro cambia en segundos en respuesta a la actividad neuronal local. La acción de cerrar el puño provoca un aumento inmediato del flujo sanguíneo de la corteza motora del hemisferio cerebral del lado opuesto. La acción de leer eleva el flujo sanguíneo en la corteza occipital y en el área de percepción del lenguaje de la corteza temporal.

El flujo sanguíneo cerebral se autorregula. El flujo sanguíneo cerebral se mantiene casi constante entre los límites

de 60 y 140 mm Hg de presión arterial media. No obstante, la presión arterial puede disminuir hasta los 60 mm Hg o alcanzar una cifra de 140 mm Hg sin que sucedan cambios significativos en el flujo sanguíneo cerebral. Cuando la presión arterial desciende por debajo de 60 mm Hg, el flujo sanguíneo cerebral resulta gravemente comprometido. Si la presión arterial sobrepasa el límite superior de autorregulación, el flujo sanguíneo se eleva rápidamente y puede causar una gran distensión o la rotura de los vasos sanguíneos cerebrales que determinan un edema cerebral o una hemorragia cerebral.

Papel del sistema nervioso simpático en la regulación del flujo sanguíneo cerebral. La circulación cerebral tiene una potente inervación simpática; en ciertas condiciones, la estimulación simpática puede ocasionar una fuerte constricción de las arterias cerebrales. Durante el curso de un ejercicio vigoroso o de otros estados de actividad circulatoria elevada, los impulsos simpáticos pueden constreñir las arterias grandes e intermedias, e impedir que la presión elevada llegue a los vasos sanguíneos más pequeños. Este mecanismo es importante para impedir la hemorragia vascular. No obstante, en ciertas condiciones en las que el sistema nervioso simpático está moderadamente activado, el flujo sanguíneo cerebral se mantiene relativamente constante debido a la existencia de mecanismos autorreguladores.

Se produce un accidente cerebrovascular cuando se bloquean o rompen los vasos sanguíneos cerebrales. La mayoría de los accidentes cerebrovasculares se producen por las placas arterioscleróticas que se forman en una o más de las grandes arterias cerebrales. La placa inicia un mecanismo de coagulación, lo que hace que se forme un coágulo y bloquee la arteria, con la consiguiente pérdida de funciones en las áreas cerebrales irrigadas por el vaso. Cerca de una cuarta parte de las personas que sufren un accidente cerebrovascular, sucede por la rotura de un vaso sanguíneo como consecuencia de una presión arterial elevada. La hemorragia resultante comprime los tejidos cerebrales y produce edema e isquemia local.

Los efectos neurológicos de un accidente cerebrovascular vienen determinados por el área afectada. Si se bloquea la arteria cerebral media en el hemisferio dominante, es probable que la persona quede en una situación de dependencia total, debido a la pérdida del área de Wernicke implicada en la comprensión del lenguaje. Además, estas personas suelen perder la capacidad para hablar, por los daños sufridos en el área motora de Broca de formación de las palabras; la pérdida de la función del control de otras áreas motoras del hemisferio dominante, puede ocasionar parálisis espástica de los músculos del lado opuesto del cuerpo.

Microcirculación cerebral

La densidad de capilares en la sustancia gris del cerebro es cuatro veces mayor que en la sustancia blanca. Por ello, el

nivel del flujo sanguíneo en la sustancia gris es cuatro veces mayor que en la sustancia blanca. Los capilares del cerebro son mucho menos «permeables» que los capilares de otras zonas del cuerpo. En el cerebro los capilares están rodeados por «podocitos gliales», que proporcionan el soporte físico para impedir la distensión excesiva de los capilares en caso de una exposición a una presión elevada.

■ SISTEMA DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (p. 857)

El volumen total de la cavidad que envuelve el cerebro y la médula espinal es de cerca de 1650 mililitros; unos 150 mililitros de este volumen están ocupados por el líquido cefalorraquídeo, y el resto por el cerebro y la médula espinal. Este líquido, como se muestra en la Figura 61-1, se encuentra en los *ventrículos del cerebro,* en las *cisternas que rodean el cerebro* y en el *espacio subaracnoideo* que rodea el cerebro y la médula espinal. Estas cámaras están interconectadas y la presión del líquido cefalorraquídeo se regula a un nivel constante.

Una función principal del líquido cefalorraquídeo es amortiguar el cerebro. El cerebro y el líquido cefalorraquídeo tienen aproximadamente la misma densidad. No obstante, el encéfalo esencialmente flota en el líquido cefalorraquídeo. Un golpe en la cabeza mueve simultáneamente el cerebro con el cráneo, sin que ninguna parte del cerebro pueda torsionarse por el golpe.

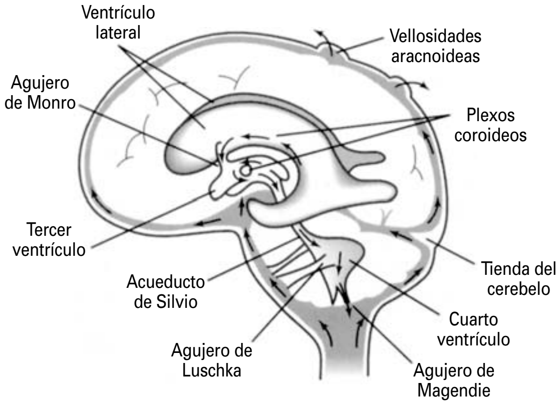


Figura 61-1. Trayecto del flujo del líquido cefalorraquídeo desde los plexos coroideos de los ventrículos laterales a las vellosidades aracnoideas que sobresalen en los senos de la duramadre.

Formación y absorción del líquido cefalorraquídeo

Cada día se forman cerca de 500 mililitros de líquido cefalorraquídeo. La mayor parte de este líquido se forma a partir de los plexos coroideos de los cuatro ventrículos. Otras cantidades del líquido son segregadas por las superficies ependimarias de los ventrículos y las membranas aracnoideas. El plexo coroideo es un engrosamiento en forma de coliflor de vasos sanguíneos revestidos por una fina lámina de células epiteliales. Esta estructura se proyecta a las astas temporales de cada ventrículo lateral, a la parte posterior del tercer ventrículo y al techo del cuarto ventrículo.

El líquido cefalorraquídeo se absorbe por las múltiples vellosidades aracnoideas que se proyectan en el gran seno venoso sagital, así como en otros senos venosos del cerebro. El líquido cefalorraquídeo se vacía en las venas a través de la superficie de estas vellosidades.

Los espacios perivasculares funcionan como un sistema linfático del cerebro. Cuando los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro penetran en su interior, llevan consigo una capa de *piamadre*. La pía está laxamente adherida a los vasos, lo que crea un espacio entre ambos denominado *espacio perivascular*. Este espacio acompaña a las arterias y a las venas al interior del cerebro, así como también a las arteriolas y las vénulas; sin embargo no acompaña a los capilares.

Las proteínas que se filtran al espacio intersticial del cerebro fluye a través de los espacios perivasculares al espacio subaracnoideo. Una vez aquí, la proteína fluye con el líquido cefalorraquídeo y se absorbe por las venas cerebrales a través de las vellosidades aracnoideas.

Presión del líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo se forma a un ritmo constante; por eso, la tasa de absorción del líquido por las vellosidades aracnoideas determina la cantidad de líquido presente en el sistema ventricular y el nivel de la presión del líquido cefalorraquídeo.

Las vellosidades aracnoideas funcionan como válvulas unidireccionales que permiten que el líquido cefalorraquídeo fluya a la sangre de los senos venosos, pero impiden el flujo de la sangre hacia el líquido cefalorraquídeo. Normalmente, la acción valvular de las vellosidades permite que el líquido cefalorraquídeo fluya hacia los senos venosos cuando la presión del líquido es aproximadamente 1.5 mm Hg mayor que la presión de la sangre en los senos venosos. Cuando se bloquean las vellosidades por partículas grandes o por fibrosis, la presión del líquido cefalorraquídeo puede elevarse mucho.

El nivel normal de presión del líquido cefalorraquídeo es de 10 mm Hg. Los tumores cerebrales, las hemorragias o los procesos infecciosos pueden interrumpir la capacidad de absorción de las vellosidades aracnoideas, y ocasionar que la pre-

sión del líquido cefalorraquídeo aumente tres o cuatro veces por encima de lo normal.

La obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo produce *hidrocefalia.* Este trastorno se divide con frecuencia en *hidrocefalia comunicante* o *hidrocefalia no comunicante*. En la hidrocefalia comunicante, el líquido fluye fácilmente desde al sistema ventricular al espacio subaracnoideo, mientras que en la hidrocefalia no comunicante el flujo de salida de uno o más ventrículos está bloqueado.

Por lo general, el tipo comunicante de hidrocefalia se debe al bloqueo del flujo de líquido al espacio subaracnoideo en torno a las regiones basales del cerebro, o a un bloqueo de las propias vellosidades aracnoideas. El tipo no comunicante de hidrocefalia se produce generalmente por un bloqueo del *acueducto de Silvio* como consecuencia de un defecto congénito o de un tumor cerebral. La formación continua de líquido cefalorraquídeo por los plexos coroideos en los dos ventrículos laterales y en el tercer ventrículo, hace que el volumen de estos ventrículos aumente notablemente. Esto aplana al cerebro para formar una fina concha comprimida contra el cráneo. En los recién nacidos, el aumento de presión también hace que toda la cabeza se hinche debido a que los huesos del cráneo todavía no están fusionados.

Barreras hematocefalorraquídeas y hematoencefálicas

Los constituyentes del líquido cefalorraquídeo (CLR) no son exactamente los mismos a los del líquido extracelular de cualquier parte del cuerpo. Además, muchas moléculas de gran tamaño no pasan desde la sangre al líquido cefalorraquídeo o a los líquidos intersticiales del cerebro. Por tanto, existen barreras, denominadas *barrera hematocefalorraquídea* y *barrera hematoencefálica*, entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo, y entre ésta y el líquido encefálico. Estas barreras son muy permeables al agua, al dióxido de carbono, al oxígeno, a la mayoría de las sustancias liposolubles como el alcohol y la mayoría de los anestésicos; es ligeramente permeable a ciertos electrolitos como el sodio, el cloruro y el potasio; y casi totalmente impermeable a las proteínas plasmáticas y a la mayoría de las grandes moléculas orgánicas no liposolubles.

La causa de la baja permeabilidad de estas barreras reside en la forma de unión de las células endoteliales de los capilares. Las membranas de las células endoteliales adyacentes están estrechamente unidas entre sí en vez de dejar amplios poros en hendidura entre ellas, como ocurre en la mayor parte de los restantes capilares del cuerpo. Estas barreras a menudo hacen imposible que se logren concentraciones eficaces de fármacos terapéuticos, como anticuerpos proteicos y compuestos no liposolubles, en el líquido cefalorraquídeo o en el parénquima cerebral.

Edema cerebral

Una de las complicaciones más graves de las alteraciones de la hemodinámica cerebral y de la dinámica de los fluídos es el edema cerebral. Debido a que el cerebro está encajado en una bóveda sólida, la acumulación de líquido edematoso comprime los vasos sanguíneos y ocasiona una disminución del flujo sanguíneo y la destrucción del tejido cerebral. El edema cerebral puede producirse por una presión capilar muy grande o por una conmoción en la que el tejido cerebral y los capilares se traumaticen y salga el líquido capilar hacia los tejidos.

Una vez que ha comenzado el edema cerebral, es frecuente que se inicie un círculo vicioso. El líquido edematoso comprime la vascularización, que a su vez, disminuye el flujo sanguíneo y causa isquemia cerebral. La isquemia produce dilatación arteriolar, lo que aumenta todavía más la presión capilar. El aumento de la presión capilar provoca la producción de más líquido de edema, y el edema empeora progresivamente. La disminución de flujo sanguíneo también disminuye el aporte de oxígeno; esto aumenta la permeabilidad de los capilares, lo que permite mayor salida de líquido. La disminución del aporte de oxígeno baja el metabolismo cerebral, que a su vez cierra las bombas de sodio de las células cerebrales y éstas se hinchan.

Una vez iniciado este proceso, se necesitan tomar medidas drásticas para evitar la destrucción total del encéfalo. Una de estas medidas es la perfusión intravenosa de una sustancia osmótica concentrada, como el manitol. Esta atrae líquido por ósmosis de los tejidos encefálicos y rompe el círculo vicioso. Otro procedimiento es eliminar líquido rápidamente de los ventrículos laterales por medio de una punción ventricular, aliviando así la presión intracerebral.

■ METABOLISMO CEREBRAL (p. 861)

En estado de reposo, el metabolismo del cerebro supone el 15 % del metabolismo corporal total, incluso aunque la masa del cerebro sea el 2 % de la masa total. No obstante, en estado de reposo el metabolismo cerebral es unas 7.5 veces el metabolismo medio del resto del cuerpo.

El cerebro tiene una capacidad anaerobia limitada. La mayoría de los tejidos del cuerpo pueden pasar sin oxígeno algunos minutos. Durante este tiempo, las células obtienen su energía a través del metabolismo anaerobio. Debido a la elevada tasa metabólica del cerebro, la degradación anaerobia del glucógeno no puede proporcionar la energía necesaria para sostener la actividad neuronal. Por ello, la mayor parte de la actividad neuronal depende de la liberación, segundo a segundo, de glucosa y oxígeno desde la sangre.

En condiciones normales, la mayor parte de la energía del cerebro procede de la glucosa sanguínea. Una caracte-

rística especial del suministro de glucosa a las neuronas es que su transporte a través de la membrana celular de la neurona no depende de la insulina. Por tanto, incluso en los pacientes con diabetes grave, la glucosa difunde con rapidez al interior de la neurona. Cuando un paciente diabético se trata con un exceso de insulina, la concentración sanguínea de glucosa puede caer hasta niveles extremadamente bajos; esto se debe a que el exceso de insulina hace que casi toda la glucosa de la sangre sea rápidamente transportada al interior de las células no neuronales sensibles a la insulina de todo el organismo. Cuando esto sucede, no queda glucosa suficiente en la sangre para suministrar a las neuronas, y se producen trastornos graves de las funciones mentales, que conducen a desequilibrios mentales, trastornos psicóticos y, en ocasiones, a un estado de coma.

UNIDAD

XII

Fisiología gastrointestinal

62 Principios generales de la función gastrointestinal: motilidad, control nervioso y circulación sanguínea

63 Tránsito y mezcla de los alimentos en el tubo digestivo

64 Funciones secretoras del aparato digestivo

65 Digestión y absorción en el tubo digestivo

66 Fisiología de los trastornos digestivos

62

Principios generales de la función gastrointestinal: motilidad, control nervioso y circulación sanguínea

El aparato digestivo suministra al organismo un aporte continuo de agua, electrólitos y nutrientes. Para ello son necesarios: 1) el tránsito de los alimentos a lo largo de todo el tubo digestivo; 2) la secreción de los jugos digestivos y la digestión de los alimentos; 3) la absorción de los productos digeridos, el agua y los distintos electrólitos; 4) la circulación de la sangre para transportar las sustancias absorbidas, y 5) el control, nervioso y hormonal, de todas estas funciones. En este capítulo se estudian los principios básicos del funcionamiento de todo el tubo digestivo.

■ PRINCIPIOS GENERALES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL (p. 865)

Características de la pared gastrointestinal

Las funciones motoras del tubo digestivo se realizan por las distintas capas de músculo liso. La pared intestinal está compuesta, de fuera adentro, por las capas siguientes: 1) *serosa;* 2) *capa muscular longitudinal;* 3) *capa muscular circular;* 4) *submucosa,* y 5) *mucosa*. Además, la zona profunda de la mucosa contiene fibras dispersas de músculo liso, la *muscularis mucosae.*

El músculo liso gastrointestinal funciona como un sincitio. Las fibras lisas de los músculos longitudinales y circulares están conectadas eléctricamente por uniones intercelulares comunicantes que permiten a los iones pasar de una célula a otra. Cada capa muscular funciona como un sincitio; y cuando en algún punto de la masa muscular aparece un potencial de acción, se propaga en todas direcciones en el músculo. La distancia que recorre depende de la excitabilidad del músculo.

Actividad eléctrica del músculo liso gastrointestinal (p. 866)

El ritmo de la mayor parte de las contracciones gastrointestinales está determinado por la frecuencia de las llamadas ondas lentas del potencial de membrana del músculo liso. Estas ondas no son potenciales de acción, sino que constituyen cambios lentos y ondulantes del potencial de membrana en reposo. Se desconoce el origen de las ondas lentas, aunque podría deberse a una lenta oscilación de la actividad de la bomba de sodio-potasio.

Los potenciales en aguja son verdaderos potenciales de acción, que causan la contracción muscular. Se generan cuando el potencial de reposo de la membrana alcanza un valor más positivo que −40 milivoltios (el potencial normal de reposo de la membrana oscila entre −50 y −60 milivoltios). Los canales responsables de los potenciales de acción permiten la entrada de grandes cantidades de iones calcio junto con un pequeño número de iones sodio, por lo que reciben el nombre de *canales de calcio-sodio*.

El nivel básico del potencial de reposo de la membrana del músculo liso gastrointestinal puede aumentar o disminuir. El potencial de reposo de la membrana tiene un valor medio de unos −56 milivoltios.

- *Los factores que despolarizan la membrana son:* 1) la distensión del músculo; 2) la estimulación con acetilcolina; 3) la estimulación por los nervios parasimpáticos que segregan acetilcolina en sus terminaciones, y 4) la estimulación por hormonas gastrointestinales.
- *Los factores que hiperpolarizan la membrana son:* 1) el efecto de la noradrenalina o la adrenalina sobre la membrana muscular, y 2) el estímulo de los nervios simpáticos que segregan acetilcolina en sus terminaciones.

■ CONTROL NERVIOSO DE LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL (p. 868)

El tubo digestivo tiene su propio sistema nervioso, llamado sistema nervioso entérico. Se encuentra en su totalidad en las paredes del tubo digestivo, desde el esófago hasta el ano. El sistema entérico está formado principalmente por dos plexos:

- *El plexo mientérico, o plexo de Auerbach*, está situado entre las dos capas musculares. Su estimulación produce: 1) aumento del tono de la pared intestinal; 2) mayor intensidad de las contracciones rítmicas; 3) aumento de la frecuencia de las contracciones, y 4) mayor velocidad de conducción.

  El plexo mientérico también inhibe el esfínter pilórico, que controla el vaciado del estómago, y el esfínter de la vál-

vula ileocecal, que regula el vaciado del intestino delgado en el ciego.

- *El plexo submucoso, o plexo de Meissner*, es un plexo interno que se encuentra en la submucosa. A diferencia del plexo mientérico, se ocupa principalmente de regular la función parietal interna de cada pequeño segmento intestinal. Por ejemplo, en el epitelio gastrointestinal se originan muchas señales sensitivas que se integran en el plexo submucoso para el control local de la secreción intestinal, la absorción local y la contracción local del músculo submucoso.

Control autónomo del aparato gastrointestinal (p. 869)

Los nervios parasimpáticos aumentan la actividad del sistema nervioso entérico. A su vez, esto intensifica la actividad de la mayoría de las funciones gastrointestinales. La inervación parasimpática del tubo digestivo está formada por las divisiones craneal y sacra.

- *El sistema parasimpático craneal* inerva, por medio de los nervios vagos, el esófago, el estómago, el páncreas y la primera parte del intestino grueso.
- *El sistema parasimpático sacro* inerva, mediante los nervios pélvicos, la parte distal del intestino grueso. El colon sigmoide, el recto y el ano están especialmente inervados por fibras parasimpáticas, que intervienen en los reflejos de la defecación.

El sistema nervioso simpático generalmente inhibe la actividad del tracto gastrointestinal, lo cual produce muchos efectos opuestos a los del sistema parasimpático. Los nervios simpáticos inervan todas las regiones del tubo digestivo, sin mostrar preferencia por las porciones más cercanas a la cavidad bucal y al ano, como sucede con el sistema parasimpático. Las terminaciones nerviosas simpáticas segregan noradrenalina, que ejerce sus efectos de dos formas: 1) hasta un cierto punto, con un efecto directo de la noradrenalina que inhibe el músculo liso, y 2) en mayor grado, con efecto inhibidor sobre las neuronas del sistema nervioso entérico.

Reflejos gastrointestinales (p. 870)

Hay tres tipos de reflejos esenciales para el control gastrointestinal.

- *Los reflejos integrados por completo dentro del sistema nervioso entérico* controlan la secreción gastrointestinal, el peristaltismo, las contracciones de mezclado, los efectos inhibidores locales, etcétera.
- *Los reflejos desde el tubo digestivo a los ganglios simpáticos, que posteriormente regresan al tubo digestivo,* transmi-

ten señales a largas distancias, como las que desde el estómago provocan la evacuación del colon (*reflejo gastrocólico*), las del colon y el intestino delgado que inhiben la motilidad y la secreción gástricas (*reflejos enterogástricos*) y los reflejos originados en el colon que inhiben el vaciamiento del contenido ileal en el ciego (*reflejo colicoileal*).
- *Los reflejos desde el tubo digestivo a la médula espinal o al tronco encefálico, que posteriormente retornan al tubo digestivo,* consisten especialmente en: 1) reflejos originados en el estómago y el duodeno que se dirigen al tronco encefálico y regresan al estómago a través de los nervios vagos que controlan las actividades motora y secretora; 2) reflejos dolorosos que provocan una inhibición general de la totalidad del aparato digestivo, y 3) reflejos de defecación que viajan desde el colon y el recto a la médula espinal y regresan para producir las fuertes contracciones del colon, el recto y el abdomen necesarias para la defecación.

Hormonas gastrointestinales

Las cuatro principales hormonas gastrointestinales son la secretina, la gastrina, la colecistocinina y el péptido inhibidor gástrico. Las hormonas gastrointestinales se liberan al sistema porta, y tienen efectos fisiológicos sobre células diana con receptores específicos de cada hormona; los efectos hormonales persisten incluso después de haberse destruido todas las conexiones nerviosas entre el lugar de liberación y el órgano diana. El Cuadro 62-1 describe las acciones de cada hormona gastrointestinal, así como el estímulo secretor y el lugar de secreción.

■ TIPOS FUNCIONALES DE MOVIMIENTOS EN EL TUBO DIGESTIVO (p. 871)

El tubo digestivo tiene dos tipos de movimientos: los movimientos de *propulsión* y los de *mezclado*.

El peristaltismo es el movimiento propulsor básico del tubo digestivo. La distensión del intestino produce la aparición de un anillo de contracción alrededor de él, que progresa hacia delante unos cuantos centímetros antes de desaparecer. Al mismo tiempo, el intestino se relaja, a veces varios centímetros hacia el ano en la llamada *relajación receptiva*, lo que permite que el alimento sea propulsado con mayor facilidad hacia el ano. Este complejo patrón no se produce en ausencia del plexo mientérico; por tanto, el complejo se denomina *reflejo mientérico* o *reflejo peristáltico*. La suma de este reflejo peristáltico y de la dirección del movimiento hacia el ano se denomina *ley del intestino*.

El peristaltismo y las contracciones locales de constricción producen la mezcla de los alimentos en el tubo digestivo. En algunas zonas, las propias contracciones peristálticas producen la mezcla por sí solas. Así sucede en especial cuando el avance del contenido intestinal se ve bloqueado por un esfínter, de modo que la onda peristáltica solo puede amasar el contenido intestinal en lugar de desplazarlo En otros momentos aparecen en la pared intestinal contracciones locales de constricción cada pocos centímetros. Estas constricciones suelen durar solo unos pocos segundos, tras los que aparecen nuevas constricciones en otros puntos del intestino, «desmenuzando» el contenido aquí y allá.

■ FLUJO SANGUÍNEO GASTROINTESTINAL (p. 872)

Los vasos sanguíneos del aparato digestivo forman parte de la circulación esplácnica. La circulación esplácnica incluye el flujo de sangre a través del propio tubo digestivo, además del correspondiente al bazo, al páncreas y al hígado. La sangre de la circulación esplácnica pasa inmediatamente después al hígado mediante la vena porta. En el hígado, la sangre atraviesa los sinusoides hepáticos y finalmente sale del hígado por las venas hepáticas.

El flujo de sangre gastrointestinal es generalmente proporcional al nivel de actividad local. Por ejemplo, durante la absorción activa de nutrientes, el flujo sanguíneo en las microvellosidades intestinales y las regiones próximas de la submucosa aumenta enormemente. De la misma forma, el flujo sanguíneo en las capas musculares de la pared intestinal se eleva cuando lo hace la actividad motora del intestino. Aunque no se han dilucidado por completo las causas del incremento del flujo sanguíneo durante el aumento de la actividad gastrointestinal, sí se conocen algunos datos:

- Durante el proceso de la digestión, la mucosa del tracto gstrointestinal libera varias sustancias vasodilatadoras. La mayoría son hormonas peptídicas, como la colecistocinina, la gastrina y la secretina.
- Algunas glándulas gastrointestinales también segregan en la pared intestinal dos cininas, la calidina y la bradicinina. Estas cininas son vasodilatadores potentes.
- La disminución de la concentración de oxígeno en la pared intestinal puede aumentar el flujo sanguíneo intestinal al menos en un 50 %; por tanto, la hipoxia tisular debida a una actividad digestiva mayor produce probablemente gran parte de la vasodilatación.

CUADRO 62-1
Acciones de las hormonas gastrointestinales, estímulos secretores y lugar de secreción

Hormona	Estímulo secretor	Lugar de secreción	Acciones
Secretina	Ácido Ácidos grasos	Células S del duodeno	Estimula: Secreción de pepsina Secreción de bicarbonato pancreático Secreción de bicarbonato biliar Crecimiento del páncreas exocrino Inhibe: Secreción de ácido gástrico Efecto de la gastrina sobre el crecimiento de la mucosa gástrica
Gastrina	Péptidos pequeños Aminoácidos Distensión gástrica Estimulación del vago	Células G del antro	Estimula: Secreción de ácido gástrico Crecimiento de la mucosa gástrica

Colecistocinina	Péptidos pequeños Aminoácidos Ácidos grasos	Células I del duodeno y el yeyuno	Estimula: Secreción de enzimas pancreáticas Secreción de bicarbonato pancreático Contracción de la vesícula biliar Crecimiento del páncreas exocrino Inhibe: Vaciado gástrico
Péptido inhibidor gástrico	Ácidos grasos Aminoácidos Glucosa oral	Duodeno y yeyuno	Estimula: Liberación de insulina Inhibe: Secreción de ácido gástrico

Control nervioso del flujo sanguíneo gastrointestinal (p. 874)

La estimulación parasimpática aumenta el riego sanguíneo. La estimulación de los nervios parasimpáticos del estómago y el colon inferior incrementa el flujo sanguíneo local al mismo tiempo que la secreción glandular. Probablemente, este mayor flujo sanguíneo sea una consecuencia secundaria de la mayor actividad glandular.

La estimulación simpática disminuye el flujo sanguíneo. Tras unos minutos de vasoconstricción inducida por el sistema simpático, el flujo vuelve a la normalidad casi por completo mediante un mecanismo llamado de *escape autorregulador:* los mecanismos vasodilatadores metabólicos locales desencadenados por la isquemia contrarrestan los efectos de la vasoconstricción simpática, y, consecuentemente, redilatan las arteriolas.

La vasoconstricción simpática es importante cuando otras partes del cuerpo necesitan un aporte adicional de sangre. Un efecto importante de la vasoconstricción simpática del tubo digestivo es el bloqueo pasajero del flujo sanguíneo gastrointestinal y de otras zonas del área esplácnica durante cortos períodos durante el ejercicio intenso y en caso de shock hemorrágico, cuando se necesita un aumento del flujo en otra parte del organismo.

63

Tránsito y mezcla de los alimentos en el tubo digestivo

Para que el alimento sea procesado de forma óptima en el tubo digestivo, el tiempo que permanece en cada una de sus partes resulta crítico. Además, es necesaria una mezcla adecuada. El objetivo de este capítulo es analizar estos movimientos y los mecanismos que los controlan.

■ INGESTIÓN DE LOS ALIMENTOS (p. 877)

La fase faríngea de la deglución es involuntaria, y consiste en el paso de la comida hacia el esófago a través de la faringe. Una vez que los alimentos se encuentran preparados para la deglución, son empujados «voluntariamente» por la lengua en dirección a la faringe, lo que constituye la etapa voluntaria de la deglución. El bolo alimenticio estimula los receptores de la deglución, y sus impulsos pasan al tronco encefálico e inician una serie de contracciones automáticas de los músculos faríngeos de la forma siguiente:

- El paladar blando se eleva para evitar el reflujo de alimento hacia las fosas nasales.
- Los pliegues palatofaríngeos a cada lado de la faringe se desplazan hacia la línea media, formando una hendidura sagital que impide el paso de objetos grandes a la parte posterior de la faringe.
- Las cuerdas vocales se aproximan con fuerza, los músculos del cuello tiran de la laringe hacia arriba y hacia delante y la epiglotis se inclina hacia abajo para cubrir la entrada de la laringe. Todo ello impide la entrada de alimento en la tráquea.
- El esfínter esofágico superior se relaja, permitiendo al alimento pasar a la parte superior del esófago.
- En la faringe se origina una onda peristáltica rápida que empuja el bolo alimenticio hacia el esófago superior.

El esófago tiene dos tipos de movimientos peristálticos: primario y secundario.

- El *peristaltismo primario* es una continuación de la onda peristáltica iniciada en la faringe. Esta onda recorre todo el tramo desde la faringe hasta el estómago.
- El *peristaltismo secundario* se produce por la distensión del esófago cuando la onda peristáltica primaria no ha logrado mover el alimento hasta el estómago.

El esfínter esofágico inferior se relaja antes de la llegada de la onda peristáltica. En el extremo inferior del esófago, la musculatura circular actúa como un esfínter esofágico inferior. Este esfínter mantiene una contracción tónica hasta que una onda peristáltica desciende por el esófago. Entonces el esfínter se relaja para permitir la propulsión de los alimentos hasta el estómago.

■ FUNCIONES MOTORAS DEL ESTÓMAGO (p. 880)

Las funciones motoras del estómago son triples:

- Almacenamiento del alimento hasta que pueda procesarse por el duodeno.
- Mezcla de estos alimentos con las secreciones gástricas hasta formar una mezcla semilíquida denominada *quimo*.
- Vaciamiento lento del alimento en el intestino delgado a una velocidad adecuada para que pueda digerirse y absorberse correctamente.

El estómago se relaja al entrar el alimento en él. Normalmente, cuando el alimento entra en el estómago, se produce un «reflejo vagovagal» desde el estómago al tronco encefálico, que regresa al estómago para reducir el tono muscular de sus paredes. La pared se distiende progresivamente hacia afuera, hasta acomodar aproximadamente 1.5 litros en el estómago completamente relajado.

La «retropulsión» es un importante mecanismo de mezclado en el estómago. Cada vez que una onda peristáltica pasa por el antro hacia el píloro, el músculo pilórico se contrae, dificultando aún más el vaciamiento a través del píloro. La mayor parte del contenido del antro resulta comprimido y retrocede a través del anillo peristáltico hacia el cuerpo del estómago.

El esfínter pilórico es importante para el control del vaciamiento del estómago. El esfínter pilórico permanece ligeramente contraído la mayor parte del tiempo. Esta constricción normalmente impide el paso de partículas de alimento hasta que no se hayan mezclado con el quimo y hayan adquirido una consistencia casi líquida.

El vaciamiento gástrico resulta inhibido por los reflejos enterogástricos procedentes del duodeno. Cuando el alimento penetra en el duodeno, en la pared de éste se desencadenan múltiples reflejos nerviosos que regresan al estómago,

donde reducen o incluso interrumpen el vaciamiento gástrico si el volumen duodenal de quimo es excesivo. Los factores que pueden excitar los reflejos enterogástricos son los siguientes:

- El grado de distensión del duodeno.
- La presencia de cualquier grado de irritación de la mucosa duodenal.
- El grado de acidez del quimo duodenal.
- El grado de osmolalidad del quimo.
- La presencia de productos de degradación de las proteínas.

La colecisticinina inhibe el vaciamiento gástrico. La colecistocinina se libera por la mucosa del yeyuno como respuesta a la presencia de sustancias grasas en el quimo; el estómago vacía su contenido muy lentamente tras la ingestión de una comida grasa.

■ MOVIMIENTOS DEL INTESTINO DELGADO (p. 883)

La distensión del intestino delgado induce contracciones de mezcla denominadas *contracciones de segmentación.* Se trata de contracciones concéntricas que toman el aspecto de una ristra de salchichas. Estas contracciones segmentarias fragmentan el quimo unas dos o tres veces por minuto, facilitando la mezcla progresiva de las partículas alimenticias sólidas con las secreciones del intestino delgado.

El quimo es propulsado a través del intestino por ondas peristálticas. Estas ondas se mueven en dirección al ano a una velocidad de 0.5 a 2 cm/s. El movimiento del quimo a lo largo del intestino delgado es, en promedio, de solo 1 cm/min. Son necesarias entre 3 y 5 horas para que el quimo pase desde el píloro hasta la válvula ileocecal.

El peristaltismo está controlado por señales nerviosas y hormonales. La actividad peristáltica del intestino delgado aumenta mucho después de una comida debido a las siguientes razones:

- *Señales nerviosas*. Están producidas en parte por la entrada del quimo en el duodeno, pero también por el llamado *reflejo gastroentérico*, desencadenado por la distensión del estómago y conducido principalmente por el plexo mientérico a lo largo de la pared del intestino delgado.
- *Señales hormonales*. La gastrina, la colecistocinina y la insulina se liberan tras una comida y pueden estimular la motilidad intestinal. La secretina y el glucagón inhiben la motilidad del intestino delgado.

La válvula ileocecal impide el reflujo del contenido fecal desde el colon al intestino delgado. Los labios de la válvula ileocecal sobresalen hacia la luz del ciego, por lo que se cierran con fuerza cuando se produce un exceso de presión en el

ciego y el contenido cecal se aprieta contra ellos. La pared del íleon, cerca de la válvula ileocecal, posee una gruesa pared muscular lamada *esfínter ileocecal*. Este esfínter normalmente permanece ligeramente contraído y reduce la velocidad de vaciamiento del íleon en el ciego, excepto inmediatamente después de una comida.

El esfínter ileocecal y la intensidad del peristaltismo en el íleon terminal están controlados por reflejos procedentes del ciego. Cuando el ciego se distiende, se intensifica la contracción del esfínter ileocecal y se inhibe el peristaltismo del íleon, todo lo cual retrasa mucho el vaciamiento de nuevas cantidades de quimo desde el íleon. Además, cualquier agente irritante en el ciego retrasa también el vaciamiento. Estos reflejos del ciego al esfínter ileocecal y al íleon están mediados por el plexo mientérico de la pared intestinal y por nervios autónomos extrínsecos, en particular de los ganglios simpáticos prevertebrales.

■ MOVIMIENTOS DEL COLON (p. 885)

Las funciones principales del colon son: 1) la absorción de agua y electrólitos procedentes del quimo, y 2) el almacenamiento de la materia fecal hasta el momento de su expulsión. La mitad proximal del colon está implicada principalmente en la absorción mientras que la mitad distal actúa en el almacenamiento.

La contracción de los músculos circulares y longitudinales en el intestino grueso produce la aparición de haustraciones. Estas contracciones combinadas hacen que la porción no estimulada del intestino grueso sobresalga hacia fuera en formaciones saculares denominadas *haustras*. Las contracciones haustrales tienen dos funciones principales:

- *Propulsión*. Las contracciones haustrales se mueven a veces lentamente hacia el ano durante su período de contracción y de esta forma proporciona una propulsión hacia delante del contenido del colon.
- *Mezcla*. Las contracciones haustrales exprimen y enrollan el material fecal en el intestino grueso. De esta forma, toda la materia fecal queda expuesta gradualmente a la superficie del intestino grueso, lo que permite la absorción progresiva de las sustancias disueltas.

Los movimientos de masa son importantes para propulsar el contenido fecal a través del intestino grueso. Un movimiento de masa está caracterizado por la siguiente secuencia de sucesos: Aparece un anillo de constricción en un punto distendido o irritado del colon, y entonces, la porción de colon distal a la constricccción se contrae como una unidad y empuja a la materia fecal contenida en ese segmento en masa a

través del colon. Cuando la masa de heces llega al recto, aparece el deseo de defecar.

La aparición de movimientos de masa tras una comida está facilitada por los reflejos gastrocólico y duodenocólico. Estos reflejos son consecuencia de la distensión del estómago y el duodeno, y se conducen a través de los nervios extrínsecos del sistema nervioso autónomo. Los movimientos de masa también pueden iniciarse por la estimulación intensa del sistema nervioso parasimpático o por una distensión excesiva de un segmento del colon.

La defecación puede iniciarse por un reflejo intrínseco mediado por el sistema nervioso entérico local. Cuando las heces entran en el recto, la distensión de las paredes de éste origina señales aferentes que se propagan por el plexo mientérico para iniciar ondas peristálticas en el colon descendente, el sigma y el recto, que impulsan las heces hacia el ano. Conforme la onda peristáltica se aproxima al ano, el esfínter anal interno se relaja a causa de las señales inhibidoras del plexo mientérico; si al mismo tiempo el esfínter anal externo se relaja de forma consciente, se producirá la defecación.

El reflejo intrínseco de la defecación es, por sí mismo, bastante débil. Para ser efectivo y producir la emisión de las heces, este reflejo debe reforzarse con el reflejo parasimpático de la defecación, en el que intervienen los segmentos sacros de la médula espinal. Las señales parasimpáticas intensifican grandemente las ondas peristálticas y relajan el esfínter anal interno, con lo que el reflejo intrínseco de la defecación pasa de un movimiento débil a un potente proceso de defecación.

64

Funciones secretoras del aparato digestivo

Las glándulas secretoras tienen dos funciones fundamentales en el tubo digestivo: 1) la mayoría de las regiones producen enzimas digestivas, y 2) las glándulas mucosas aportan moco para lubricar y proteger todas las regiones del tubo digestivo. El objetivo de este capítulo es describir las distintas secreciones alimentarias y sus funciones, así como la regulación de su producción.

■ PRINCIPIOS GENERALES DE LA SECRECIÓN EN EL TUBO DIGESTIVO (p. 889)

El contacto de los alimentos con el epitelio estimula la secreción. La estimulación mecánica directa de las células glandulares por el alimento hace que las glándulas de esa zona produzcan jugos digestivos. Además, la estimulación epitelial activa el sistema nervioso entérico de la pared intestinal. Los tipos de estímulo que ejercen estos efectos son: 1) la estimulación táctil; 2) la irritación química, y 3) la distensión de la pared intestinal.

La estimulación parasimpática aumenta los índices de secreción glandular. Así sucede en especial con las glándulas salivales, las esofágicas, las gástricas, el páncreas, las glándulas de Brunner del duodeno y las glándulas de la parte distal del intestino grueso. La secreción en el resto del intestino delgado y en los primeros dos tercios del intestino grueso se produce principalmente como respuesta a estímulos nerviosos y hormonales locales.

La estimulación simpática puede tener un doble efecto sobre la secreción glandular. La estimulación simpática puede aumentar o disminuir la secreción glandular, según el estado de actividad secretora de la glándula. Este doble efecto se puede explicar de la siguiente forma:

- La estimulación simpática por sí misma aumenta ligeramente la secreción.
- Si la secreción ya ha aumentado, la estimulación simpática superpuesta generalmente la reduce, debido a que hace disminuir el flujo sanguíneo a la glándula.

SECRECIÓN DE SALIVA (p. 891)

La saliva contiene una secreción serosa y una secreción mucosa.

- La *secreción serosa* contiene ptialina (una α-amilasa), que es una enzima para digerir los almidones.
- La *secreción mucosa* contiene mucina para lubricar y proteger las superficies.

La saliva contiene una concentración elevada de iones potasio y bicarbonato y concentraciones bajas de iones sodio y cloruro. La secreción de saliva se produce en dos fases: una primera secreción contiene ptialina, mucina o ambas en una solución cuya composición iónica es similar al líquido extracelular. Al fluir por los conductos, la secreción primaria resulta modificada de la forma siguiente:

- Los iones sodio se reabsorben de forma activa y los iones potasio se secretan activamente en los conductos. Un exceso de reabsorción de sodio crea una carga negativa en los conductos, lo que facilita la reabsorción pasiva de los iones cloruro.
- Los iones bicarbonato se segregan en los conductos, en parte debido a un intercambio de bicarbonato por cloruro, pero también por un proceso de secreción activa.

La salivación está controlada principalmente por señales nerviosas parasimpáticas. Los núcleos salivales del tronco encefálico se excitan por estímulos gustativos y táctiles de la lengua, la boca y la faringe. La salivación también puede verse afectada por centros superiores del cerebro (p. ej., la salivación se incrementa cuando una persona huele sus alimentos favoritos).

SECRECIÓN GÁSTRICA (p. 894)

La mucosa del estómago tiene dos tipos importantes de glándulas tubulares.

- Las *glándulas oxínticas* (*formadoras de ácido*) se encuentran en el cuerpo y el fondo gástricos. Sus tres tipos celulares son: 1) las *células mucosas del cuello* que segregan sobre todo moco y cierta cantidad de pepsinógeno; 2) las *células pépticas (o principales)* que segregan pepsinógeno, y 3) las *células parietales (u oxínticas)* que segregan ácido clorhídrico y factor intrínseco.
- Las *glándulas pilóricas*, situadas en el antro, secretan principalmente moco para proteger la mucosa pilórica, pero también cierta cantidad de pepsinógeno y, muy importante, la hormona gastrina.

El ácido gástrico es segregado por las células parietales. Cuando estas células segregan su solución ácida, las membranas de los canalículos vacían su secreción directamente en la luz de la glándula oxíntica. La secreción final que pasa al canalículo contiene ácido clorhídrico concentrado (155 mEq/L), cloruro potásico (15 mEq/L) y pequeñas cantidades de cloruro sódico.

El ácido clorhídrico es tan necesario como la pepsina para la digestión proteica en el estómago. Recién segregados, los pepsinógenos no tienen actividad digestiva; sin embargo, en cuanto entran en contacto con el ácido clorhídrico y especialmente cuando entran en contacto con la pepsina previamente formada más el ácido clorhídrico, se transforman en pepsina activa.

Las células parietales segregan también «factor intrínseco». El factor intrínseco es fundamental para la absorción de la vitamina B_{12} en el íleon. Cuando se destruyen las células productoras de ácido del estómago, lo que ocurre con frecuencia en las gastritis crónicas, la persona no sólo presenta aclorhidria, sino que también a menudo padece una anemia perniciosa por la falta de maduración de los eritrocitos.

Los factores básicos que estimulan la secreción gástrica son la acetilcolina, la gastrina y la histamina. La acetilcolina estimula la producción de pepsinógeno por las células pépticas, de ácido clorhídrico por las células parietales y de moco por las células mucosas. Comparativamente, tanto la gastrina como la histamina estimulan intensamente la secreción de ácido por las células parietales, pero tienen escasos efectos sobre las otras células.

La gastrina estimula la secreción gástrica de ácido. Las células de gastrina (células G) de la mucosa del antro producen gastrina merced a señales del nervio vago y reflejos entéricos locales. La gastrina se transporta por la sangre hasta las glándulas oxínticas, donde estimula intensamente a las células parietales y, en menor medida, a las células pépticas.

La histamina estimula la secreción de ácido por las células parietales. Cuando la acetilcolina y la gastrina estimulan las células parietales a la vez, la histamina puede potenciar la secreción de ácido. De esta forma, la histamina resulta ser un cofactor en la secreción de ácido.

La secreción de pepsinógeno está estimulada por la acetilcolina y el ácido gástrico. La acetilcolina es liberada por el nervio vago o por otros nervios entéricos. Es probable que el ácido gástrico no estimule directamente las células pépticas, sino que desencadene ciertos reflejos entéricos adicionales. Cuando se pierde la capacidad de producir cantidades normales de ácido, la concentración de pepsinógeno es baja, incluso aunque las células pépticas sean normales.

El exceso de ácido en el estómago inhibe la secreción gástrica. Cuando el pH del jugo gástrico desciende por debajo de 3,0, la secreción de gastrina disminuye por dos razones: 1) la acidez alta inhibe directamente la secreción de gastrina por las células G, y 2) el ácido ocasiona un reflejo nervioso

inhibidor que impide la secreción gástrica. Este mecanismo protege al estómago.

La secreción gástrica se produce en tres fases.

- La *fase cefálica* representa el 30 % de la respuesta gástrica a una comida y se inicia antes de ingerir los alimentos y por su olor y sabor. Se transmite por el nervio vago.
- La *fase gástrica* representa el 60 % de la respuesta a una comida. Se inicia con la distensión del estómago, que conduce a la estimulación nerviosa de la secreción gástrica. Además, los productos de la digestión parcial de las proteínas en el estómago hacen que la mucosa del antro libere gastrina. Así, la gastrina provoca la secreción de un jugo gástrico muy ácido.
- La *fase intestinal* (10 % de la respuesta) se inicia por estímulos nerviosos asociados a la distensión del intestino delgado. La presencia de productos de la digestión de las proteínas en el intestino delgado también puede estimular la secreción gástrica mediante un mecanismo humoral.

El quimo intestinal inhibe la secreción durante la fase gástrica. Esta inhibición obedece, al menos, a dos efectos:

- *Reflejo enterogástrico.* La presencia de alimentos en el intestino delgado inicia este reflejo, que se transmite por el sistema nervioso mientérico así como por los nervios simpáticos extrínsecos y por los vagos e inhibe la secreción gástrica. El reflejo puede iniciarse por la distensión del intestino delgado, la presencia de ácido en su porción alta, la presencia de productos de degradación de las proteínas o la irritación de la mucosa.
- *Hormonas.* La presencia de quimo en las primeras porciones del intestino delgado induce la liberación de varias hormonas intestinales. La secretina y el péptido inhibidor gástrico son especialmente importantes en la inhibición de la secreción gástrica.

■ SECRECIÓN PANCREÁTICA (p. 898)

Los acinos pancreáticos segregan las enzimas digestivas.

- Las enzimas más importantes para la digestión de las proteínas son la tripsina, la quimotripsina y la carboxipolipeptidasa, que se segregan en sus formas inactivas, tripsinógeno, quimotripsinógeno y procarboxipolipeptidasa.
- La enzima pancreática que digiere los hidratos de carbono es la amilasa pancreática, que hidroliza los almidones, el glucógeno y la mayor parte de los hidratos de carbono restantes (salvo la celulosa) hasta formar disacáridos y algunos trisacáridos.
- La enzima principal para la digestión de las grasas es la lipasa pancreática, capaz de hidrolizar las grasas neutras hasta ácidos grasos y monoglicéridos; la colesterol esterasa, que

hidroliza los ésteres de colesterol, y la fosfolipasa que separa los ácidos grasos de los fosfolípidos.

Los iones bicarbonato y el agua son segregados por las células epiteliales de los conductillos y los conductos. Los iones bicarbonato del jugo pancreático sirven para neutralizar el ácido vertido en el duodeno desde el estómago.

La secreción pancreática está estimulada por la acetilcolina, la colecistocinina y la secretina.

- La *acetilcolina,* liberada en los terminales nerviosos, estimula principalmente la secreción de enzimas digestivas.
- La *colecistocinina*, segregada por la mucosa del duodeno y las primeras porciones del yeyuno, estimula principalmente la secreción de enzimas digestivas.
- La *secretina*, segregada por la mucosa duodenal y yeyunal cuando llegan alimentos muy ácidos al intestino delgado, estimula principalmente la secreción de bicarbonato sódico.

La secreción pancreática se produce en tres fases.

- *Fase cefálica.* Las señales nerviosas que producen la secreción gástrica también estimulan la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas vagales del páncreas; así se produce alrededor del 20 % de las enzimas pancreáticas tras una comida.
- *Fase gástrica.* Continúa la estimulación nerviosa de la secreción pancreática, lo que añade otro 5 a 10 % de las enzimas segregadas después de una comida.
- *Fase intestinal.* Cuando el quimo penetra en el intestino delgado, la secreción pancreática se hace copiosa, fundamentalmente como respuesta a la secreción de hormonas. Además, la colecistocinina induce un aumento aún mayor de la secreción de enzimas.

La secretina estimula la secreción de bicarbonato, que neutraliza la acidez del quimo. Cuando el quimo ácido llega al duodeno desde el estómago, el ácido clorhídrico produce la liberación y activación de secretina, que a continuación se absorbe a la sangre. A su vez, la secretina estimula al páncreas a segregar una gran cantidad de líquido con una concentración elevada de iones bicarbonato.

La colecistocinina estimula la secreción de enzimas pancreáticas. La presencia de alimentos en la parte alta del intestino delgado induce la liberación de colecistocinina por las denominadas células I de la mucosa del duodeno y la parte proximal del yeyuno. Este efecto depende de la presencia de proteasas y peptonas (productos de la degradación parcial de las proteínas) y de ácidos grasos de cadena larga; el ácido clorhídrico del jugo gástrico también estimula su liberación, aunque en menores cantidades.

■ SECRECIÓN DE BILIS POR EL HÍGADO; FUNCIONES DE LA VÍA BILIAR (p. 901)

La bilis es importante para: 1) la digestión y absorción de las grasas, y 2) eliminación de los productos de desecho de la sangre.

- *Digestión y absorción de las grasas.* Las sales biliares ayudan a emulsionar las grandes partículas de grasa de los alimentos, que convierten en diminutas partículas susceptibles de ser atacadas por las enzimas lipasas segregadas en el jugo pancreático. También contribuyen al transporte y absorción de los productos finales de la digestión de las grasas hasta y a través de la membrana mucosa intestinal.
- *Excreción de productos de desecho.* La bilis sirve como medio para la excreción de varios productos de desecho importantes procedentes de la sangre, entre los que se encuentran especialmente la bilirrubina, un producto final de la destrucción de la hemoglobina, y el exceso de colesterol sintetizado por las células hepáticas.

El hígado secreta la bilis en dos fases.

- La porción inicial, segregada por los hepatocitos, contiene grandes cantidades de ácidos biliares, colesterol y otros componentes orgánicos. Esta bilis pasa a los diminutos canalículos biliares situados entre los hepatocitos que forman las trabéculas hepáticas.
- A lo largo de los conductos biliares se va añadiendo una solución acuosa de iones sodio y bicarbonato. Esta segunda secreción está estimulada por la secretina, produciéndose una liberación de más iones bicarbonato que se unen a las secreciones pancreáticas para neutralizar los ácidos.

La bilis se concentra en la vesícula biliar. Tras el transporte activo de sodio a través del epitelio de la vesícula biliar se produce una absorción secundaria de iones cloruro, agua y casi todos los demás componentes solubles. De este modo, la bilis se concentra unas cinco veces.

La colecistocinina estimula la contracción de la vesícula biliar. La entrada de alimentos grasos en el duodeno produce la liberación de colecistocinina en las glándulas locales. La colecistocinina provoca contracciones rítmicas de la vesícula biliar y la relajación simultánea del *esfínter de Oddi*, que controla la desembocadura del colédoco en el duodeno.

■ SECRECIONES DEL INTESTINO DELGADO (p. 905)

Las glándulas de Brunner segregan moco alcalino en el intestino delgado. La secreción de moco se produce por las siguientes causas:

- Estímulos táctiles o irritantes de la mucosa que cubre las glándulas.
- Estimulación vagal, que induce la secreción de moco a la vez que la secreción gástrica.
- Hormonas gastrointestinales, especialmente secretina.

El moco protege a la pared duodenal de la digestión por el jugo gástrico. Las glándulas de Brunner responden rápida e intensamente a los estímulos irritantes. Además, el moco contiene una gran cantidad de iones bicarbonato que se suman a los de las secreciones pancreática y biliar para neutralizar el ácido clorhídrico que llega al duodeno.

Secreción de los jugos digestivos intestinales por las criptas de Lieberkühn. Las criptas de Lieberkühn se encuentran entre las vellosidades intestinales, y las superficies intestinales de ambas están tapizadas por un epitelio compuesto por dos tipos celulares:

- *Células caliciformes*, productoras de moco que lubrica y protege la mucosa intestinal.
- *Enterocitos* que, en las criptas, segregan grandes cantidades de agua y electrólitos, mientras que en la superficie de las vellosidades reabsorben el agua y los electrólitos junto con los productos finales de la digestión, lo que constituye la principal función del intestino delgado.

■ SECRECIONES DEL INTESTINO GRUESO (p. 906)

La mayor parte de la secreción del intestino grueso es moco. El moco del intestino grueso protege a sus paredes contra la excoriación, proporciona un medio adhesivo para la materia fecal, protege las paredes intestinales ante la actividad bacteriana y constituye una barrera que impide a los ácidos atacar la pared intestinal.

65

Digestión y absorción en el tubo digestivo

Los alimentos primarios que mantienen la vida del organismo pueden clasificarse en *hidratos de carbono, grasas y proteínas*. En este capítulo se estudian: 1) la digestión de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, y 2) los mecanismos por los cuales se absorben los productos finales de la digestión, así como el agua, los electrólitos y otras sustancias.

DIGESTIÓN DE LOS DIVERSOS ALIMENTOS

Digestión de los hidratos de carbono (p. 909)

La digestión de los hidratos de carbono comienza en la boca y en el estómago. La saliva contiene la enzima ptialina (una (α-amilasa), que hidroliza el almidón en maltosa y otros pequeños polímeros de glucosa. Menos del 5 % del contenido en almidón de un alimento se hidroliza antes de la deglución. La digestión continúa en el estómago durante 1 hora antes de que la actividad de la amilasa salival quede bloqueada por el ácido gástrico. De todos modos, la α-amilasa hidroliza entre un 30 y un 40 % del almidón a maltosa.

La secreción pancreática, como la saliva, contiene grandes cantidades de α-amilasa. La α-amilasa pancreática tiene una función casi idéntica a la de la saliva, pero es varias veces más potente; por tanto, poco después del vaciamiento del quimo en el duodeno y de su mezcla con el jugo pancreático, la práctica totalidad del almidón ya se ha digerido.

Hidrólisis de los disacáridos y de los pequeños polímeros de glucosa en monosacáridos por las enzimas del epitelio intestinal. Las microvellosidades del intestino delgado contienen enzimas que fraccionan los disacáridos lactosa, sacarosa y maltosa, así como otros pequeños polímeros de glucosa, en sus monosacáridos constituyentes. La glucosa representa más del 80 % de los productos finales de la digestión de los hidratos de carbono.

- La *lactosa* se fracciona en una molécula de *galactosa* y otra de *glucosa*
- La *sacarosa* se fracciona en una molécula de *fructosa* y otra de *glucosa.*

- La *maltosa* y los demás pequeños polímeros de glucosa se fraccionan en moléculas de *glucosa.*

Digestión de las proteínas (p. 911)

La digestión de las proteínas comienza en el estómago. La capacidad de la pepsina para digerir el colágeno es especialmente importante, ya que para que las enzimas digestivas penetren en la carne y puedan digerir las proteínas celulares es necesario primero una digestión de las fibras de colágeno.

La mayor parte de la digestión de las proteínas tiene lugar por efecto de las enzimas proteolíticas de la secreción pancreática. Las proteínas que abandonan el estómago en forma de proteosas, peptonas y grandes polipéptidos se digieren a dipéptidos, tripéptidos y algunos péptidos mayores por enzimas proteolíticas pancreáticas; solamente un pequeño porcentaje de las proteínas se digiere por los jugos pancreáticos hasta sus aminoácidos constituyentes.

- La *tripsina y la quimotripsina* escinden las moléculas proteicas en pequeños polipéptidos.
- La *carboxipolipeptidasa* libera los aminoácidos de uno en uno a partir del extremo carboxilo de los polipéptidos.
- La *proelastasa* da origen a la elastasa, que a su vez, digiere las fibras de elastina que mantienen la cohesión de las carnes.

Los aminoácidos representan más del 99 % de los productos de digestión de las proteínas. El paso final de la digestión de las proteínas en la luz intestinal lo realizan los enterocitos de las vellosidades.

- *Digestión en el borde en cepillo (microvellosidades).* La aminopolipeptidasa y varias dipeptidasas continúan la escisión de los grandes polipéptidos en dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos, que se transportan al interior del enterocito.
- *Digestión dentro del enterocito.* El enterocito contiene otras muchas peptidasas específicas de los enlaces entre los diversos aminoácidos. En pocos minutos se completa la digestión de los dipéptidos y tripéptidos a los aminoácidos, que pasan a continuación a la sangre.

Digestión de las grasas (p. 912)

El primer paso en la digestión de las grasas es su emulsión por los ácidos biliares y la lecitina. La emulsión es el proceso por el que los glóbulos de las grasas se dividen en unidades menores por la acción detergente de las sales biliares y especialmente de la lecitina. El proceso de emulsión aumenta la superficie total de las grasas. Las lipasas son enzimas hidrosolubles que sólo pueden atacar a los glóbulos de grasa en su superficie. En consecuencia, es fácil comprender la importan-

cia de esta acción detergente de las sales biliares para la digestión de las grasas.

Digestión de los triglicéridos por la lipasa pancreática. La enzima más importante para la digestión de los triglicéridos es la lipasa pancreática, tan abundante en el jugo pancreático que todos los triglicéridos se digieren a ácidos grasos y 2-monoglicéridos en cuestión de unos pocos minutos.

Las sales biliares forman micelas que aceleran la digestión de las grasas. La hidrólisis de los triglicéridos es un proceso sumamente reversible; por tanto, la acumulación de monoglicéridos y de ácidos grasos libres en la vecindad de las grasas en fase de digestión bloquea rápidamente el progreso de esta última. Las sales biliares forman micelas que separan los monoglicéridos y los ácidos grasos libres de la vecindad de los glóbulos de grasa que están siendo digeridos. Las micelas están formadas por un glóbulo de grasa central (que contiene monoglicéridos y ácidos grasos libres) con moléculas de sales biliares extendiéndose hacia fuera y cubriendo la superficie micelar. Las micelas de sales biliares también transportan monoglicéridos y ácidos grasos libres hasta las microvellosidades de las células epiteliales del intestino.

■

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL (p. 913)

Los pliegues de Kerckring, las vellosidades y las microvellosidades aumentan el área de absorción de la mucosa en casi unas 1000 veces. El área total de la mucosa del intestino delgado es de 250 m^2 o más, aproximadamente igual a la superficie de un pista de tenis.

- *Los pliegues de Kerckring* triplican la superficie de la mucosa absortiva.
- Las *vellosidades* sobresalen aproximadamente un milímetro por encima de la superficie de la mucosa, aumentando el área de absorción unas diez veces más.
- Las *microvellosidades* que cubren el epitelio de las vellosidades (borde en cepillo) incrementan la superficie expuesta a la materia intestinal al menos unas 20 veces más.

■

ABSORCIÓN EN EL INTESTINO DELGADO (p. 915)

Absorción de agua

El agua se transporta en su totalidad a través de la membrana intestinal por difusión. El agua sale del intestino cuando el quimo está diluido, y entra en el interior de aquél cuando la solución que pasa del estómago al duodeno es hiper-

osmótica. Conforme las sustancias disueltas se absorben del intestino, la presión osmótica del quimo disminuye, pero el agua difunde tan fácilmente a través de la membrana intestinal que «sigue» a las sustancias absorbidas hacia la sangre casi instantáneamente.

Absorción de iones (p. 915)

Transporte activo de sodio a través de la membrana intestinal. El sodio se transporta de forma activa desde el interior de las células epiteliales del intestino a través de sus paredes basal y lateral (membrana basolateral), hasta los espacios paracelulares, lo que reduce su concentración intracelular de sodio. Esta concentración baja de sodio produce un pronunciado gradiente electroquímico para el movimiento del sodio desde el quimo, y a través del borde en cepillo, hasta el citoplasma de las células epiteliales. El gradiente osmótico creado por la concentración elevada de iones en el espacio paracelular hace que el agua pase por ósmosis a través de las uniones íntimas entre los bordes apicales de las células epiteliales y, por último, hacia la sangre que circula por la vellosidad.

La aldosterona potencia mucho la absorción de sodio. La deshidratación induce la secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales, lo que estimula en alto grado la absorción de sodio por las células del epitelio intestinal. El incremento de la absorción de sodio determina un aumento secundario de la absorción de iones cloruro, agua y algunas otras sustancias. Este efecto de la aldosterona es especialmente importante en el colon.

El cólera produce la secreción extrema de agua y de iones cloruro y sodio en las criptas de Lieberkuhn. Las toxinas del cólera y de otros tipos de bacterias causantes de diarrea pueden estimular la secreción de cloruro sódico y agua de forma tan intensa que se pueden perder hasta 5 a 10 litros diarios de agua y sales como diarrea. En la mayoría de los casos, es posible salvar la vida del enfermo de cólera administrando simplemente grandes volúmenes de una solución de cloruro sódico para compensar las pérdidas.

Los iones calcio, hierro, potasio, magnesio y fosfato se absorben de forma activa.

- Los *iones calcio* se absorben activamente en relación con las necesidades de calcio del organismo. La absorción de calcio está controlada por la hormona paratiroidea y por la vitamina D; la hormona paratiroidea activa la vitamina D en los riñones, y a su vez, la vitamina D activada estimula en gran medida la absorción de calcio.
- Los *iones de hierro* también se absorben activamente en el intestino delgado como se vio en el Capítulo 32.

• Los *iones potasio, magnesio, fosfato*, y probablemente también *otros iones*, también se absorben de forma activa en la mucosa intestinal.

Absorción de los hidratos de carbono (p. 917)

En esencia, todos los hidratos de carbono de los alimentos se absorben en forma de monosacáridos. El más abundante de los monosacáridos absorbidos es la glucosa, que suele representar más del 80% de las calorías procedentes de los hidratos de carbono. La glucosa es el producto final de la digestión de nuestros hidratos de carbono alimenticios más importantes, los almidones.

La glucosa se transporta básicamente por un mecanismo de cotransporte con el sodio. El transporte activo de sodio a través de las membranas basolaterales de las células del epitelio intestinal hacia los espacios paracelulares determina una reducción intracelular de sodio. Esta reducción provoca el paso de sodio al interior del enterocito a través de sus microvellosidades, gracias a una difusión facilitada. El sodio se combina primero con una proteína de transporte, que necesita unirse a la vez con otra sustancia, como la glucosa. Cuando la glucosa intestinal se une con la proteína de transporte, tanto el sodio como la glucosa se transportan al interior de la célula al mismo tiempo.

Absorción de otros monosacáridos. El transporte de la *galactosa* es casi idéntico al de la glucosa. Por el contrario, la *fructosa* se transporta por difusión facilitada a todo lo largo del enterocito sin acoplarse al transporte de sodio. Gran parte de la fructosa se convierte en glucosa en su camino a través del enterocito y finalmente se transporta como glucosa el resto del camino hasta el espacio paracelular.

Absorción de las proteínas (p. 918)

Casi todas las proteínas se absorben a través de las membranas luminales de las células del epitelio intestinal en forma de dipéptidos, tripéptidos y algunos aminoácidos libres. La energía para la mayor parte de este transporte procede de un mecanismo de cotransporte de sodio, al igual que sucede para la glucosa. Unos pocos aminoácidos no necesitan este mecanismo de cotransporte con el sodio, sino que son transportados por proteínas especiales de la membrana de la misma manera que la fructosa, es decir, por difusión facilitada.

Absorción de las grasas (p. 918)

Los monoglicéridos y los ácidos grasos difunden pasivamente a través de la membrana del enterocito hacia el inte-

rior del enterocito. Los lípidos son solubles en las membranas del enterocito. Tras penetrar en el enterocito, los ácidos grasos y los monoglicéridos principalmente se recombinan para formar nuevos triglicéridos. Unos pocos monoglicéridos se digieren hasta glicerol y ácidos grasos por una lipasa intracelular.

Los quilomicrones se excretan de los enterocitos por exocitosis. Los triglicéridos reconstituidos se agregan en el aparato de Golgi para formar glóbulos que contienen colesterol y fosfolípidos. Los fosfolípidos se disponen con las porciones lipídicas hacia el centro y las partes polares en la superficie, lo que resulta en una superficie cargada eléctricamente que hace a los glóbulos miscibles en agua. Los glóbulos se liberan del aparato de Golgi y se excretan por exocitosis a los espacios basolaterales; desde aquí pasan a la linfa en el vaso quilífero central de la vellosidad. Estos glóbulos se denominan *quilomicrones*.

Transporte de los quilomicrones en la linfa. Desde las superficies basolaterales de los enterocitos, los quilomicrones se encaminan a los vasos quilíferos centrales de la vellosidad para unirse a la linfa y, a través del conducto torácico, desembocar en el torrente circulatorio en las grandes venas del cuello.

■ ABSORCIÓN EN EL INTESTINO GRUESO: FORMACIÓN DE LAS HECES (p. 918)

La mitad proximal del colon es importante para la absorción de electrólitos y agua. La mucosa del intestino grueso tiene una gran capacidad para la absorción activa de sodio, y el gradiente de potencial eléctrico que se crea es responsable de la absorción de cloruro. Las uniones íntimas entre las células epiteliales del intestino grueso son mucho más estrechas que las del intestino delgado, lo que evita la difusión retrógrada de iones a su través. Esto permite a la mucosa del intestino grueso absorber iones sodio contra un gradiente de concentración mayor que en el intestino delgado. La absorción de iones sodio y cloruro crea un gradiente osmótico a través de la mucosa del intestino grueso, lo que a su vez produce la absorción de agua.

El intestino grueso puede absorber un máximo de entre 5 y 7 litros de líquido y electrólitos al día. Cuando la cantidad total que penetra en el intestino grueso a través de la válvula ileocecal o debido a la secreción del propio intestino grueso supera esta capacidad de absorción máxima, el exceso se elimina con las heces en forma de diarrea.

Las heces están formadas normalmente por tres cuartas partes de agua y una cuarta parte de material sólido. La materia sólida está compuesta de un 30 % de bacterias muertas, un 10 a 20 % de grasas, un 10 a 20 % de materia inorgá-

nica, un 2 a 3 % de proteínas y un 30 % de materiales no digeridos y componentes secos de los jugos digestivos, como pigmentos biliares y células epiteliales desprendidas. El color pardo de las heces se debe a la estercobilina y a la urobilina, sustancias derivadas de la bilirrubina. El olor obedece principalmente a indol, escatol, mercaptanos y ácido sulfhídrico.

66

Fisiología de los trastornos digestivos

El tratamiento lógico de la mayoría de los trastornos digestivos depende del conocimiento general de la fisiología digestiva. En este capítulo se exponen algunos tipos representativos de alteraciones funcionales con bases o consecuencias fisiológicas especiales.

ALTERACIONES DE LA DEGLUCIÓN Y DEL ESÓFAGO (p. 921)

La parálisis del mecanismo de la deglución puede producirse por lesiones de los pares craneales, lesiones cerebrales o alteraciones musculares.

- *Lesiones de los pares craneales.* Las lesiones de los pares craneales quinto, noveno y décimo pueden paralizar elementos esenciales del mecanismo de la deglución.
- *Lesiones cerebrales.* Las enfermedades como la poliomielitis o la encefalitis impiden la deglución normal por la lesión del centro de la deglución del tronco encefálico.
- *Alteración muscular.* La parálisis de los músculos de la deglución, como sucede en la distrofia muscular o en la transmisión neuromuscular deficiente del tipo de la miastenia grave o el botulismo, también imposibilita la deglución normal.

La acalasia es un cuadro en el que el esfínter esofágico inferior no se relaja durante la deglución. Los materiales ingeridos se acumulan, dilatando el esófago; con el paso de los meses o los años, el esófago puede dilatarse enormemente.

ALTERACIONES DEL ESTÓMAGO (p. 921)

***Gastritis* significa inflamación de la mucosa gástrica.** La inflamación puede penetrar en la mucosa gástrica, produciendo atrofia. La gastritis puede ser aguda e intensa, con ulceración excoriativa de la mucosa estomacal. Puede estar

producida por una infección bacteriana crónica de la mucosa gástrica. Además, las sustancias irritantes, como el alcohol y la aspirina, pueden dañar la barrera protectora que es la mucosa gástrica.

El estómago está protegido por la barrera mucosa gástrica. La absorción en el estómago suele ser escasa por dos razones: 1) La mucosa gástrica está tapizada con células mucosas que segregan un moco viscoso y adherente, y 2) las células epiteliales adyacentes disponen de uniones íntimas. El conjunto de estos impedimentos para la absorción en el estómago constituye la *barrera mucosa gástrica*. En la gastritis, esta barrera se debilita, permitiendo a los iones hidrógeno difundir hacia el epitelio del estómago. Puede producirse un círculo vicioso de lesión progresiva y atrofia de la mucosa, con lo que esta se hace más vulnerable a la digestión péptica y puede desembocar en la formación de una úlcera gástrica.

La gastritis crónica puede llevar a la hipoclorhidria o a la aclorhidria. La gastritis crónica puede producir atrofia de la función glandular de la mucosa gástrica.

- *Aclorhidria* significa simplemente que el estómago deja de producir ácido clorhídrico.
- *Hipoclorhidria* quiere decir disminución de la secreción de ácido.

La anemia perniciosa acompaña con frecuencia a la aclorhidria y a la atrofia gástrica. Las células parietales segregan factor intrínseco, que se combina con la vitamina B_{12} en el estómago para evitar la destrucción de esta a su paso por el tubo digestivo. Cuando el complejo factor intrínseco-vitamina B_{12} llega al íleon terminal, el factor intrínseco se une a receptores de la superficie epitelial ileal, lo que hace posible la absorción de la vitamina B_{12}.

Una úlcera péptica es un área de excoriación de la mucosa, producida por la acción digestiva del jugo gástrico. La úlcera péptica puede producirse de dos formas:

- Exceso de secreción de ácido y pepsina producidos por la mucosa gástrica.
- Disminución de la capacidad de la barrera mucosa digestiva para proteger los tejidos frente a las propiedades digestivas del complejo ácido-pepsina.

La infección bacteriana por *Helicobacter pylori* degrada la barrera mucosa gastroduodenal. Se ha comprobado recientemente que al menos el 75 % de los pacientes con úlcera péptica sufren una infección crónica de las mucosas gástrica y duodenal por la bacteria *H. pylori*. La bacteria libera enzimas digestivas que licúan la barrera, lo que permite que las secreciones gástricas digieran las células epiteliales con la consiguiente aparición de la úlcera péptica.

TRASTORNOS DEL INTESTINO DELGADO (p. 923)

La falta de secreción de jugo pancreático produce una digestión anormal. La ausencia de jugo pancreático implica la pérdida de muchas enzimas digestivas. El resultado es que grandes porciones de los alimentos ingeridos se desaprovechan para la nutrición y se excretan heces grasas copiosas. La ausencia de secreción pancreática suele encontrarse en:

- Pancreatitis (que se estudia más adelante)
- Obstrucción del conducto pancreático por un cálculo biliar situado en la papila de Vater.
- Extirpación de la cabeza del páncreas a causa de un cáncer.

***Pancreatitis* significa inflamación del páncreas.** El 90 % de todos los casos está causado por un exceso de ingestión de alcohol o por el bloqueo de la papila de Vater por un cálculo biliar. Cuando el conducto pancreático principal está obstruido por un cálculo, las enzimas pancreáticas se acumulan en el páncreas y llegan a digerir grandes porciones de éste.

TRASTORNOS DEL INTESTINO GRUESO (p. 924)

El estreñimiento intenso puede producir un megacolon. Cuando se acumulan grandes cantidades de materia fecal durante largo tiempo en el colon, las paredes de éste se distienden hasta un diámetro de 8 a 10 cm; este cuadro se denomina *megacolon* o *enfermedad de Hirschprung*. La causa más frecuente es la falta o la deficiencia de células nerviosas en el plexo mientérico de un segmento del sigma.

La diarrea se debe al rápido movimiento de la materia fecal a través del intestino grueso. Existen varias causas de diarrea:

- *Enteritis.* Es una infección del intestino, generalmente del intestino grueso. El resultado es un incremento de la motilidad y un aumento de la tasa de secreción de la mucosa irritada, todo lo cual contribuye a la diarrea.
- *Diarrea psicógena.* Este tipo de diarrea se produce por estimulación parasimpática, que excita tanto la motilidad como la secreción de moco en el colon distal.
- *Colitis ulcerosa.* Es una enfermedad en la que las paredes del intestino grueso se inflaman y ulceran. La motilidad del colon ulcerado es muchas veces tan grande que los movimientos en masa son casi continuos. Además, las secreciones del colon aumentan de forma llamativa.

TRASTORNOS GENERALES DEL TUBO DIGESTIVO (p. 926)

El vómito se produce por la contracción de los músculos abdominales junto con la apertura repentina de los esfínteres esofágicos. Una vez que se ha estimulado el centro del vómito y se inicia el acto, los primeros efectos son: 1) una respiración profunda; 2) la elevación del hueso hioides y de la laringe para mantener abierto el esfínter esofágico superior; 3) el cierre de la glotis, y 4) la elevación del paladar blando para cerrar la entrada posterior de las fosas nasales. A continuación, el diafragma y los músculos abdominales se contraen simultáneamente, con objeto de aumentar mucho la presión intragástrica. Por último, el esfínter esofágico inferior se relaja por completo, lo que permite la expulsión del contenido gástrico.

Las consecuencias anormales de la obstrucción dependen del punto del tubo digestivo en que ésta se ha producido.

- *Si la obstrucción se produce en el píloro,* a menudo por constricciones fibrosas secundarias tras una úlcera péptica, aparecen vómitos persistentes del contenido gástrico. Esto produce deficiencias nutritivas y pérdida excesiva de iones hidrógeno, con la consiguiente alcalosis.
- *Si la obstrucción ocurre más allá del estómago* el reflujo antiperistáltico del intestino delgado hace que los jugos intestinales regresen al estómago y sean vomitados junto con las secreciones gástricas. El paciente se deshidrata gravemente, pero la pérdida de ácidos y bases puede ser equivalente, por lo que apenas se altera el equilibrio acidobásico.
- *Si la obstrucción se encuentra cerca del extremo inferior del intestino delgado*, es posible que el vómito contenga más sustancias básicas que ácidas; en este caso se produce una acidosis. Además, después de varios días de obstrucción, los vómitos adquieren un carácter fecal.
- *Si la obstrucción se produce cerca del extremo distal del intestino grueso,* las heces se acumulan en el colon durante varias semanas. El paciente presenta una intensa sensación de estreñimiento, y finalmente resulta imposible que siga pasando quimo desde el intestino delgado al grueso; entonces comienzan los vómitos intensos.

UNIDAD

XIII

Metabolismo y regulación de la temperatura

67 Metabolismo de los hidratos de carbono y formación del trifosfato de adenosina

68 Metabolismo de los lípidos

69 Metabolismo de las proteínas

70 El hígado como órgano

71 Balances energéticos; regulación de la alimentación; obesidad y ayuno prolongado; vitaminas y minerales

72 Energética e índice metabólico

73 Temperatura corporal, regulación de la temperatura y fiebre

67

Metabolismo de los hidratos de carbono y formación del trifosfato de adenosina

Los capítulos siguientes abordan de los procesos químicos que hacen posible la subsistencia celular.

Papel del trifosfato de adenosina (ATP)en el metabolismo. Una gran proporción de las reacciones químicas celulares persigue facilitar la energía de los alimentos para los diferentes sistemas fisiológicos de la célula. El *trifosfato de adenosina (ATP)* tiene un papel fundamental para este propósito. El ATP es un compuesto químico lábil que contiene dos enlaces fosfato de alta energía. La cantidad de energía libre en cada uno de estos enlaces fosfato es aproximadamente de 12 000 calorías en las condiciones corporales.

El ATP está presente en el citoplasma y el nucleoplasma de todas las células. Esencialmente, todos los mecanismos fisiológicos que necesitan energía para funcionar la obtienen directamente del ATP (o de otros compuestos de alta energía similares, como el *trifosfato de guanosina [GTP]).* A su vez, cuando el alimento se oxida gradualmente en las células, la energía liberada se utiliza para volver a formar ATP, de forma que se mantiene un continuo suministro de esta sustancia.

■ TRANSPORTE DE LOS MONOSACÁRIDOS A TRAVÉS DE LA MEMBRANA CELULAR (p. 933)

Los productos finales de la digestión de los hidratos de carbono son casi exclusivamente la *glucosa*, la *fructosa* y la *galactosa*. Estos monosacáridos no difunden por los poros de la membrana celular. Para entrar en la célula, estos monosacáridos se combinan con proteínas transportadoras en la membrana que les permiten atravesar ésta hasta el interior de la célula mediante difusión facilitada. Tras pasar al interior de la célula, los monosacáridos se disocian de sus transportadores.

La insulina aumenta la difusión facilitada de la glucosa. La *insulina* aumenta enormemente el transporte de la glucosa a través de la membrana celular. La cantidad de glucosa que

difunde al interior de las células del organismo en ausencia de insulina, con las excepciones del hígado y del cerebro, es demasiado pequeña para abastecer las necesidades del metabolismo energético; así pues, la tasa de utilización de los hidratos de carbono por el organismo está controlada fundamentalmente por la secreción pancreática de insulina.

Fosforilación de la glucosa en la célula por la enzima *glucocinasa*. La fosforilación de la glucosa es casi completamente irreversible excepto en las células hepáticas, el epitelio de los túbulos renales y las células del epitelio intestinal, que disponen de la enzima *glucosa fosfatasa* para invertir la reacción. En la mayor parte de los tejidos del cuerpo, la fosforilación sirve para capturar la glucosa en las células. Una vez en la célula, la glucosa ya no difundirá de nuevo al exterior, excepto en las células especializadas que poseen la necesaria fosfatasa.

■ ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO EN EL HÍGADO Y EN EL MÚSCULO (p. 933)

Tras su absorción celular, la glucosa puede utilizarse de inmediato para proporcionar energía a la célula o bien almacenarse en forma de *glucógeno*, un gran polímero de glucosa. Todas las células del organismo pueden almacenar glucógeno, pero las células hepáticas y las musculares lo pueden hacer en grandes cantidades. Las moléculas de glucógeno pueden polimerizar para formar moléculas enormes, con un peso molecular medio de cinco millones. Estas grandes moléculas de glucógeno precipitan en forma de gránulos sólidos.

La *glucogénesis* es el proceso de formación de glucógeno. La *glucogenólisis* es el proceso de degradación de glucógeno para formar de nuevo glucosa; no es el proceso inverso de la glucogénesis. En la glucogenólisis, la molécula de glucosa en cada rama del polímero de glucógeno se escinde mediante una fosforilación catalizada por la enzima *fosforilasa*.

En condiciones de reposo, la fosforilasa se encuentra en forma inactiva. Cuando se necesita volver a formar glucosa a partir de glucógeno, la fosforilasa puede activarse mediante las hormonas *adrenalina* y *glucagón*. El efecto inicial de cada una de estas hormonas es la síntesis de *monofosfato cíclico de adenosina (AMPc).* El AMPc inicia una cascada de reacciones que activan la fosforilasa.

■ LIBERACIÓN DE ENERGÍA DE LA MOLÉCULA DE GLUCOSA POR LA RUTA GLUCOLÍTICA (p. 934)

La oxidación completa de un mol de glucosa libera 686 000 calorías de energía, pero sólo se necesitan 12 000 calorías de

energía para formar un mol de ATP. Resultaría un desperdicio de energía la descomposición en un solo paso de la glucosa hasta agua y dióxido de carbono para formar una única molécula de ATP. Por fortuna, las células contienen series de enzimas que escinden la molécula de glucosa poco a poco en muchas etapas sucesivas. La energía de la glucosa se libera en pequeños «paquetes» que generan una molécula de ATP cada vez y rindiendo un total de 38 moles de ATP por cada mol de glucosa metabolizada por las células.

La glucólisis implica la formación de ácido pirúvico. En la glucólisis, la molécula de glucosa se escinde para formar dos moléculas de ácido pirúvico. Este proceso se produce en 10 etapas sucesivas, cada una de las cuales está catalizada por al menos una enzima específica.

A pesar de las muchas reacciones químicas de la serie glucolítica, sólo se forman dos moles de ATP por cada mol de glucosa utilizado. Esto supone 24 000 calorías de energía almacenadas en forma de ATP. Durante la glucólisis se pierden un total del 56000 calorías de energía de la glucosa original, lo que proporciona una eficacia global para la formación de ATP del 43 %. El restante 57 % de la energía se pierde en forma de calor.

Conversión del ácido pirúvico en *acetilcoenzima A (acetil-CoA).* La siguiente etapa en la degradación de la glucosa consiste en la conversión en dos pasos de dos moléculas de ácido pirúvico en otras dos de acetil-CoA. Durante esta reacción se liberan dos moléculas de dióxido de carbono y cuatro átomos de hidrógeno. No se forma ATP, pero más tarde se oxidan los cuatro átomos de hidrógeno y se generan 6 moléculas de ATP en el proceso de la *fosforilación oxidativa*.

La degradación de la molécula de glucosa continúa en el ciclo del ácido cítrico. Se trata de una secuencia de reacciones químicas en la que la porción acetilo de la acetil-CoA se degrada a dióxido de carbono y átomos de hidrógeno. Estas reacciones tienen lugar *en la matriz mitocondrial*. Los átomos de hidrógeno formados se oxidan a continuación, liberando tremendas cantidades de energía para formar ATP. Durante el ciclo del ácido cítrico no se liberan grandes cantidades de energía; sin embargo, por cada molécula de glucosa metabolizada, se forman dos moléculas de ATP.

■ FORMACIÓN DE GRANDES CANTIDADES DE ATP POR OXIDACIÓN DEL HIDRÓGENO (p. 936)

A pesar de las complejidades de la glucólisis y del ciclo del ácido cítrico, durante estos procesos solo se forman pequeñas

cantidades de ATP. Dos moléculas de ATP en la ruta de la glucólisis y otras dos en el ciclo del ácido cítrico. Casi el 95 % de la cantidad total de ATP se forma durante la posterior oxidación de los átomos de hidrógeno liberados en estas primeras etapas de la degradación de la glucosa. La finalidad principal de estas primeras etapas es hacer que el hidrógeno de la molécula de glucosa esté disponible en formas que puedan utilizarse para la oxidación.

La fosforilación oxidativa se lleva a cabo mediante una serie de reacciones catalizadas enzimáticamente. Durante este proceso, los átomos de hidrógeno se convierten en iones hidrógeno y electrones. Los electrones se combinan finalmente con el oxígeno disuelto de los líquidos para formar iones hidroxilo. El hidrógeno y los iones hidroxilo se combinan entre sí para formar agua. Durante esta secuencia de reacciones de oxidación, se liberan enormes cantidades de energía para la formación de ATP; esto recibe el nombre de *fosforilación oxidativa,* y se produce enteramente en la mitocondria mediante un proceso muy especializado llamado *mecanismo quimiosmótico*.

Los electrones que se extraen de los átomos de hidrógeno entran inmediatamente en una cadena de transporte de electrones, que es una parte integral de la membrana interna de la mitocondria. Esta cadena de transporte consiste en una serie de aceptores de electrones que pueden reducirse u oxidarse de forma reversible aceptando o donando electrones. Los miembros más importantes de la cadena de transporte son la *flavoproteína,* varias *proteínas con sulfuro de hierro,* la *ubiquinona* y los *citocromos* B, C_1, C, A y A_3. Cada electrón se lanza desde uno de estos aceptores al siguiente hasta que finalmente se alcanza el citocromo A_3. El citocromo A_3 se denomina *citocromo oxidasa* porque es capaz, cediendo dos electrones, de hacer que el oxígeno se combine con iones hidrógeno para formar agua. Durante el transporte de estos electrones a través de la cadena transportadora se libera energía que se aprovecha para sintetizar ATP.

Formación de ATP. La energía liberada en el paso de los electrones por la cadena de transporte se utiliza para crear un gradiente de iones hidrógeno a través de la membrana interna de la mitocondria. La alta concentración de iones hidrógeno a través de este espacio crea una gran diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana, lo que hace que los iones hidrógeno fluyan al interior de la matriz mitocondrial mediante una molécula denominada *ATP sintetasa*. La energía derivada de los iones hidrógeno se utiliza por la ATP sintetasa para convertir ADP en ATP. Por cada dos átomos de hidrógeno ionizados en la cadena transportadora de electrones se sintetizan hasta tres moléculas de ATP.

RESUMEN DE LA FORMACIÓN DE ATP DURANTE LA DEGRADACIÓN DE LA GLUCOSA

- El número total de moléculas de ATP formadas a partir de una molécula de glucosa es de 38.
- Durante la glucólisis se forman dos moléculas de ATP.
- Durante el ciclo del ácido cítrico se forman dos moléculas de ATP.
- Durante la fosforilación oxidativa se forman 34 moléculas de ATP.

De este modo, se pueden almacenar 456 000 calorías de energía en forma de ATP, mientras que se liberan 686 000 calorías durante la oxidación completa de cada mol de glucosa; esto representa una eficacia global del 66 %. El 34 % restante de la energía se convierte en calor.

La glucólisis y la oxidación de la glucosa están reguladas. La continua liberación de energía a partir de la glucosa cuando las células no la necesitan sería un enorme derroche. La glucólisis y la posterior oxidación de los átomos de hidrógeno están continuamente controlados de acuerdo con las necesidades de ATP de las células. Este control se realiza mediante un mecanismo de retroacción relacionado con las concentraciones de ADP y ATP.

Una forma importante por la que el ATP ayuda a controlar el metabolismo energético es la inhibición alostérica de la enzima *fosfofructocinasa*. Esta enzima promueve la formación de fructosa 1,6-difosfato en los pasos iniciales de la glucólisis. El efecto neto de un exceso celular de ATP es detener la glucólisis, lo que a su vez frena el metabolismo de la mayor parte de los hidratos de carbono. Por el contrario, el ADP produce un cambio alostérico opuesto en esta enzima, aumentando mucho su actividad. Siempre que los tejidos utilicen ATP para obtener energía, se reduce la inhibición de la enzima por el ATP, pero al mismo tiempo se aumenta su actividad como resultado del ADP que se forma; se pone en marcha el proceso glucolítico. Cuando se completan las reservas de ATP, la enzima se inhibe de nuevo.

LIBERACIÓN ANAEROBIA DE ENERGÍA. «GLUCÓLISIS ANAEROBIA» (p. 938)

En ocasiones no se dispone de oxígeno o este es insuficiente de forma que no puede producirse la oxidación celular de la glucosa. En estas condiciones, todavía se puede liberar una pequeña cantidad de energía a las células mediante la glucólisis, porque las reacciones químicas en la degradación glucolítica de la glucosa hasta el ácido pirúvico no requieren oxígeno.

El proceso de la *glucólisis anaerobia* gasta mucha glucosa, porque sólo se utilizan 24 000 calorías de energía para formar ATP por cada mol de glucosa. Esto representa algo más del 3 % de la energía total de la molécula de glucosa; sin embargo, esta liberación de energía glucolítica a las células puede salvar la vida durante unos minutos si no se dispone de oxígeno.

La formación de *ácido láctico* durante la glucólisis anaerobia permite liberar energía anaerobia adicional. Los productos finales de las reacciones glucolíticas, el ácido pirúvico y el NADH, se combinan bajo la influencia de la enzima *láctico deshidrogenasa* para formar ácido láctico y NAD^+. De este modo se impide la acumulación de ácido pirúvico y NADH, que inhibirían las reacciones glucolíticas. El ácido láctico formado difunde con facilidad hacia los líquidos extracelulares. El ácido láctico representa una especie de «desague» por el que pueden desaparecer los productos finales de la glucólisis, de forma que esta puede prolongarse mucho más de lo que sería posible en caso contrario.

■ LIBERACIÓN DE ENERGÍA A PARTIR DE LA GLUCOSA POR LA RUTA DE LAS PENTOSAS FOSFATO (p. 939)

Hasta el 30 % de la degradación de la glucosa en el hígado y en los adipositos se lleva a cabo con independencia de la glucólisis y del ciclo del ácido cítrico. La ruta de las pentosas fosfato es un proceso cíclico que utiliza un átomo de carbono de una molécula de glucosa para producir dióxido de carbono e hidrógeno en cada vuelta del ciclo. El hidrógeno producido entra después en la ruta de la fosforilación oxidativa para formar ATP. Esto tiene una especial capacidad para suministrar energía a múltiples procesos de síntesis. Esta ruta dota a la célula de otro mecanismo para la utilización de la glucosa en el caso de anomalías enzimáticas.

■ FORMACIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO A PARTIR DE LAS PROTEÍNAS Y LAS GRASAS. «GLUCONEOGÉNESIS» (p. 740)

Cuando las reservas de hidratos de carbono del organismo descienden por debajo de los niveles normales, se pueden formar cantidades moderadas de glucosa a partir de aminoácidos y del glicerol de las grasas mediante el proceso de la gluconeogénesis. Aproximadamente el 60 % de los aminoácidos de las proteínas corporales pueden convertirse fácilmente en hidratos de

carbono; cada aminoácido se convierte en glucosa mediante un proceso ligeramente diferente. Unos niveles bajos de hidratos de carbono en las células y la disminución de la glucosa sanguínea son los estímulos básicos que aceleran la gluconeogénesis.

68

Metabolismo de los lípidos

Varios compuestos químicos de los alimentos y del organismo se clasifican como lípidos, a saber: 1) la *grasa neutra*, o *triglicéridos;* 2) los *fosfolípidos*, y 3) el *colesterol.* Desde el punto de vista químico, el componente lipídico básico de los triglicéridos y de los fosfolípidos son los ácidos grasos, es decir, ácidos orgánicos hidrocarbonados de cadena larga. Aunque el colesterol no contiene ácidos grasos, su núcleo de esterol se sintetiza a partir de los productos de degradación de las moléculas de ácidos grasos, que le confieren muchas de las propiedades físicas y químicas de otras sustancias lipídicas.

El organismo utiliza los triglicéridos sobre todo para el suministro de energía a los diferentes procesos metabólicos; esta función la comparten casi por igual con los hidratos de carbono. Algunos lípidos, especialmente el colesterol, los fosfolípidos y sus derivados, se emplean en todo el organismo para realizar otras funciones intracelulares.

■ TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS EN LOS LÍQUIDOS CORPORALES (p. 941)

Los quilomicrones transportan lípidos desde el tubo digestivo a la sangre a través de la linfa. Casi todas las grasas del alimento se absorben a la linfa en forma de quilomicrones. Los quilomicrones se transportan en el conducto torácico y se vierten en la sangre venosa. Los quilomicrones desaparecen del plasma a su paso por los capilares del tejido adiposo y del hígado. Las membranas celulares de los hepatocitos y los adipositos contienen grandes cantidades de una enzima denominada *lipoproteína lipasa*; esta enzima hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones en ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos difunden inmediatamente al interior de las células, donde se vuelven a sintetizar los triglicéridos.

La albúmina transporta los ácidos grasos liberados del tejido adiposo. Cuando la grasa que se ha almacenado en las células adiposas se va a utilizar en alguna parte del organismo, debe transportarse a otros tejidos, lo que se hace principalmente en forma de *ácidos grasos libres*. Al abandonar los adipocitos, los ácidos grasos se ionizan fuertemente en el plasma y se combinan inmediatamente con la albúmina de las proteínas

plasmáticas. El ácido graso unido de esta forma a las proteínas se denomina *ácido graso libre* para distinguirlo de otros ácidos grasos plasmáticos que se encuentran en forma de ésteres de glicerol, colesterol y otras sustancias.

Las lipoproteínas transportan colesterol, fosfolípidos y triglicéridos. Las lipoproteínas son partículas de mucho menor tamaño que los quilomicrones pero de composición similar: contienen una mezcla de triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y proteínas. Las tres clases principales son: 1) *lipoproteínas de muy baja densidad*, que contienen concentraciones elevadas de triglicéridos y concentraciones moderadas de fosfolípidos y colesterol; 2) *lipoproteínas de baja densidad*, que contienen relativamente pocos triglicéridos pero concentraciones muy altas de colesterol, y 3) *lipoproteínas de densidad elevada*, con un 50 % de proteínas y menores concentraciones de lípidos.

Las lipoproteínas se forman casi en su totalidad en el hígado. La función principal de los distintos tipos de lipoproteínas plasmáticas es el transporte de un tipo específico de lípido a través del cuerpo. Los triglicéridos se sintetizan en el hígado principalmente a partir de hidratos de carbono y se transportan hasta el tejido adiposo y otros tejidos periféricos en las lipoproteínas de muy baja densidad. Las lipoproteínas de baja densidad derivan de las lipoproteínas de muy baja densidad una vez que han cedido casi todos sus triglicéridos al tejido adiposo, dejando una gran concentración de colesterol y fosfolípidos en las lipoproteínas de baja densidad. Las *lipoproteínas de densidad elevada* transportan el colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado. Este tipo de lipoproteínas desempeña un papel muy importante en la prevención de la aparición de la aterosclerosis.

■ DEPÓSITOS DE GRASA (p. 943)

En el tejido adiposo se almacenan grandes cantidades de grasa. La función principal del tejido adiposo es almacenar triglicéridos hasta que se necesiten para proporcionar energía en algún lugar del organismo. Una función secundaria del tejido adiposo es proporcionar aislamiento térmico al cuerpo.

Las células grasas de tejido adiposo son fibroblastos modificados que almacenan triglicéridos casi puros en cantidades iguales al 80-95 % de su volumen. En el tejido adiposo hay grandes cantidades de lipasas. Algunas de estas enzimas catalizan la deposición celular de los triglicéridos de los quilomicrones y otras lipoproteínas. Otras, una vez activadas por las hormonas, rompen los triglicéridos en los adipocitos para liberar ácidos grasos libres. Debido al rápido intercambio de ácidos grasos, los triglicéridos de los adipocitos se renuevan aproximadamente cada dos o tres semanas, lo que significa que la grasa es un tejido muy dinámico.

El hígado contiene grandes cantidades de triglicéridos, fosfolípidos y colesterol. El hígado tiene múltiples funciones en el metabolismo de los lípidos: 1) degradar los ácidos grasos en compuestos más pequeños que puedan utilizarse para proporcionar energía; 2) sintetizar triglicéridos, principalmente a partir de hidratos de carbono y proteínas, y 3) sintetizar otros lípidos a partir de ácidos grasos, especialmente colesterol y fosfolípidos.

Cuando se movilizan grandes cantidades de triglicéridos del tejido adiposo, lo que sucede durante el ayuno o la diabetes mellitus, los triglicéridos se vuelven a depositar en el hígado, donde comienza gran parte de la degradación inicial de la grasa. En condiciones fisiológicas normales, la cantidad de triglicéridos presentes en el hígado está determinada por la tasa de utilización energética de los lípidos.

■ UTILIZACIÓN ENERGÉTICA DE LOS TRIGLICÉRIDOS (p. 943)

La primera etapa en el uso energético de los triglicéridos es su hidrólisis a ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos y el glicerol se transportan por la sangre a los tejidos activos, donde se oxidan para liberar energía. Casi todas las células, con excepciones como el tejido cerebral, pueden utilizar los ácidos grasos para obtener energía casi de forma intercambiable con la glucosa.

La degradación y oxidación de los ácidos grasos se produce solamente en las mitocondrias; el primer paso en el metabolismo de los ácidos grasos es su transporte al interior de las mitocondrias. Es un proceso que emplea un transportador, en este caso la carnitina. Una vez en el interior de la mitocondria, los ácidos grasos se separan de la carnitina y se degradan y oxidan.

Los ácidos grasos se degradan en las mitocondrias por *beta-oxidación*, que libera segmentos de dos carbonos para formar acetil coenzima A (acetil-CoA). La molécula de acetil-CoA formada por la β-oxidación de los ácidos grasos se incorpora al ciclo del ácido cítrico y se degrada hasta dióxido de carbono e hidrógeno. Después, las enzimas oxidantes de la mitocondria oxidan el hidrógeno para formar ATP.

Formación de ácido acetoacético en el hígado. Gran parte de la degradación de los ácidos grasos en acetil-CoA se produce en el hígado, pero éste utiliza solamente una pequeña parte de la acetil-CoA para sus propios procesos metabólicos. Por ello, las moléculas de acetil-CoA se condensan dos a dos para formar moléculas de *ácido acetoacético*. Una gran parte del ácido acetoacético se convierte en *ácido β-hidroxibutírico* y pequeñas cantidades de *acetona*. El ácido acetoacético y el ácido β-hidroxibutírico difunden libremente a través de las membranas del hepatocito y son transportados por la sangre hasta los tejidos periféricos. Allí, estos compuestos difunden

al interior de las células, donde se producen las reacciones inversas y se vuelven a formar moléculas de acetil-CoA. Estas moléculas se incorporan al ciclo del ácido cítrico en las células y se oxidan para proporcionar energía.

Síntesis de triglicéridos a partir de los hidratos de carbono

Cuando el organismo ingresa una cantidad de hidratos de carbono mayor de la que se puede utilizar inmediatamente para obtener energía o para almacenarla en forma de glucógeno, el exceso se convierte rápidamente en triglicéridos y se almacena así en el tejido adiposo. La mayor parte de la síntesis de triglicéridos se produce en el hígado, pero una pequeña parte tiene lugar en los adipocitos. Los triglicéridos formados en el hígado se transportan principalmente en las lipoproteínas hasta el tejido adiposo, donde se almacenan hasta que se necesitan para rendir energía.

Los hidratos de carbono se convierten en ácidos grasos. El primer paso en la síntesis de triglicéridos a partir de los hidratos de carbono es la conversión de estos en acetil-CoA; esto se produce durante la degradación normal de la glucosa por el sistema glucolítico. Los ácidos grasos son en realidad grandes polímeros de la porción acetilo de la acetil-CoA, por lo que no resulta difícil entender cómo la acetil-CoA se convierte en ácidos grasos.

Los ácidos grasos se combinan con α-glicerofosfato para formar triglicéridos. Una vez que las cadenas de ácidos grasos sintetizadas han crecido hasta 14 a 18 átomos de carbono, se unen automáticamente al glicerol para formar triglicéridos. La porción glicerol de los triglicéridos procede del α-glicerofosfato, otro producto derivado de la glucólisis. La importancia real de este mecanismo en la formación de triglicéridos es que la combinación final de los ácidos grasos con el glicerol está controlada principalmente por la concentración de α-glicerofosfato, que a su vez está determinada por la disponibilidad de hidratos de carbono. Cuando estos forman grandes cantidades de α-glicerofosfato, el equilibrio se desplaza hacia la formación y almacenamiento de triglicéridos. Si no hay hidratos de carbono disponibles, el proceso se desplaza en dirección opuesta; los ácidos grasos en exceso están disponibles para suplir la carencia metabólica de hidratos de carbono.

Importancia de la síntesis y del almacenamiento de la grasa. La síntesis de grasa a partir de los hidratos de carbono es especialmente importante porque las diferentes células del organismo tienen capacidades limitadas para almacenar hidratos de carbono en forma de glucógeno. Una persona media almacena casi 200 veces más energía en forma de grasas que en forma de hidratos de carbono. El almacenamiento de energía en forma de grasa es también importante porque cada gramo de esta última contiene aproximadamente 2 $^{1}/_{4}$ veces más

calorías de energía utilizable que un gramo de glucógeno. Para un incremento de peso dado, una persona puede almacenar mucha más energía como grasa que como hidratos de carbono.

Síntesis de triglicéridos a partir de las proteínas

Muchos aminoácidos se pueden convertir en acetil-CoA, que posteriormente se puede transformar en triglicéridos. Cuando se ingieren más proteínas en la alimentación de las necesarias para su utilización como tales proteínas o directamente para producir energía, una gran parte del exceso de energía se almacena en forma de grasa.

Regulación hormonal de la utilización de grasa. Al menos siete de las hormonas segregadas por el sistema endocrino tienen efectos significativos sobre la utilización de las grasas:

- La *adrenalina* y la *noradrenalina* liberadas por la médula suprarrenal incrementan espectacularmente la utilización de las grasas durante el ejercicio intenso. Estas dos hormonas activan la *triglicérido lipasa sensible a las hormonas*, abundante en las células grasas. La hormona activada causa una rápida degradación de los triglicéridos y la movilización de los ácidos grasos. Otros estresantes que activan el sistema nervioso simpático aumentan la movilización de los ácidos grasos y su utilización de forma similar.
- La adenohipófisis libera *corticotropina* en respuesta al estrés e induce la secreción de *glucocorticoides (cortisol)* por la corteza suprarrenal. Tanto la corticotropina como los glucocorticoides activan la triglicérido lipasa sensible a las hormonas, lo que incrementa la liberación de ácidos grasos a partir del tejido adiposo.
- La *hormona de crecimiento* tiene un efecto similar, pero menor, que la corticotropina y los glucocorticoides en la activación de las lipasas sensibles a las hormonas. La hormona de crecimiento también puede tener un leve efecto movilizador de las grasas. Una carencia de *insulina* activa la lipasa sensible a las hormonas y produce una rápida movilización de los ácidos grasos. Cuando la alimentación tiene pocos hidratos de carbono, la secreción de insulina disminuye; esto incrementa el metabolismo de los ácidos grasos.
- Las *hormonas tiroideas* producen una rápida movilización de las grasas. Se cree que este proceso es una consecuencia indirecta de un aumento de la tasa del metabolismo energético en todas las células corporales bajo la influencia de esta hormona.

■ FOSFOLÍPIDOS Y COLESTEROL (p. 948)

Fosfolípidos. Los tipos principales de fosfolípidos del organismo son las *lecitinas*, las *cefalinas* y las *esfingomielinas*. Los

fosfolípidos se utilizan en todo el cuerpo con diversos fines estructurales; son un importante componente de las lipoproteínas sanguíneas y resultan esenciales en la formación y la función de estos compuestos. La ausencia de fosfolípidos puede causar graves alteraciones en el transporte de colesterol y otros lípidos. La tromboplastina, que se necesita para iniciar el proceso de coagulación está compuesta principalmente por una de las cefalinas. En el sistema nervioso se encuentran grandes cantidades de esfingomielinas. Estas sustancias actúan como aislantes en la vaina de mielina que rodea las fibras nerviosas. Quizás la función más importante de los fosfolípidos es la participación en la formación de elementos estructurales, principalmente las membranas, en el interior de las células de todo el organismo.

Colesterol. El colesterol está presente en todos los alimentos y se absorbe en la linfa desde el tubo digestivo. Además del colesterol que se absorbe diariamente del tubo digestivo (*colesterol exógeno*), se forma en grandes cantidades en las células del cuerpo (*colesterol endógeno*). Esencialmente, todo el colesterol endógeno que circula en las lipoproteínas plasmáticas se forma en el hígado. El colesterol es un componente estructural de las membranas celulares.

Con diferencia, el uso más importante del colesterol, aparte de las membranas, es la formación de *ácido cólico* en el hígado; alrededor del 80 % del colesterol se convierte en ácido cólico, que se conjuga con otras sustancias para formar sales biliares y promover así la digestión y absorción de las grasas.

Una pequeña cantidad de colesterol se utiliza: 1) en las glándulas suprarrenales para formar las *hormonas de la corteza suprarrenal*; 2) en los ovarios para formar *progesterona* y *estrógenos*, y 3) en los testículos para formar *testosterona*.

■ ATEROSCLEROSIS (p. 950)

La aterosclerosis es principalmente una enfermedad de las arterias grandes e intermedias en las que aparecen depósitos lipídicos denominados *placas ateromatosas* en las túnicas íntima y subíntima de las arterias. Estas placas contienen una gran cantidad de colesterol y están asociadas a cambios degenerativos en la pared arterial. En los estados posteriores de la enfermedad, los fibroblastos se infiltran en el área degenerativa y producen una esclerosis progresiva de las arterias. Además, junto con los lípidos, muchas veces precipita calcio y aparecen placas calcificadas. Cuando se producen ambas cosas, las arterias se endurecen en gran medida; la enfermedad resultante se denomina *arteriosclerosis* o, simplemente, «endurecimiento de las arterias».

Las arterias arterioscleróticas pierden su distensibilidad y, debido a las áreas degenerativas, se rompen con facilidad.

Además, las placas ateromatosas a menudo se rompen de la íntima y pasan al flujo sanguíneo. La protrusión de las placas produce el desarrollo de coágulos con el resultado de la formación de trombos o émbolos. Casi la mitad de las personas fallece por alguna complicación de la arteriosclerosis.

Papel de las lipoproteínas de baja densidad en la producción de la aterosclerosis

Esencialmente, todas las lipoproteínas se forman en el hígado. La mayor parte son *lipoproteínas de muy baja densidad*, que contienen grandes cantidades de triglicéridos y colesterol. Sin embargo, gran parte de las porciones de triglicéridos y colesterol de las lipoproteínas se liberan en los tejidos, y las lipoproteínas pasan de muy baja densidad a simplemente *de baja densidad*. En este punto, muchas de ellas se recuperan por el hígado, y sus constituyentes se reutilizan para transportar más triglicéridos y colesterol. El proceso de recuperación requiere de la presencia de receptores en las membranas del hepatocito que se unen a la porción proteica de la lipoproteína. Muchas personas tienen una deficiencia hereditaria de estos receptores, de forma que las lipoproteínas de baja densidad no son recuperadas y se acumulan en la sangre, haciendo que se acumule más colesterol en los tejidos y en las paredes arteriales. De hecho, cuando no se produce la recuperación, el hígado sintetiza más lipoproteínas, lo que hace la situación aún peor.

Las *lipoproteínas de densidad elevada* son completamente distintas de las de densidad baja y muy baja. Las lipoproteínas de densidad elevada se forman principalmente en el hígado; tienen la capacidad de extraer colesterol de los tejidos en vez de producir su acumulación. Las personas con concentraciones sanguíneas elevadas de lipoproteínas de densidad elevada tienen una menor probabilidad de presentar aterosclerosis.

69

Metabolismo de las proteínas

Aproximadamente tres cuartas partes de los sólidos del organismo son proteínas, como las *proteínas estructurales,* las *enzimas,* las *proteínas transportadoras de oxígeno,* las *proteínas del músculo que producen la contracción,* y muchos otros tipos que llevan a cabo funciones específicas, tanto intra como extracelularmente.

Los constituyentes principales de las proteínas son los aminoácidos, de los cuales veinte están presentes en el cuerpo en cantidades significativas. Los aminoácidos se disponen en largas cadenas por medio de *enlaces peptídicos*. Algunas moléculas proteicas complejas pueden tener hasta 100 000 aminoácidos. Algunas moléculas de proteína están formadas por varias cadenas peptídicas en lugar de por una sola; estas cadenas pueden estar unidas por enlaces de hidrógeno, fuerzas electrostáticas o enlaces sulfhidrilo, fenólicos o salinos.

■ TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO DE LOS AMINOÁCIDOS (p. 995)

La concentración normal de los aminoácidos en la sangre oscila entre 35 y 65 mg/dL. Recordemos que los productos finales de la digestión de las proteínas en el tubo digestivo son casi en su totalidad aminoácidos, y que, muy rara vez, se absorben polipéptidos o moléculas de proteínas a la sangre. Tras una comida, los aminoácidos que entran en la sangre se absorben por las células de todo el cuerpo en unos 5 o 10 minutos.

Las moléculas de casi todos los aminoácidos son demasiado grandes para difundir a través de los poros de las membranas celulares; por tanto, los aminoácidos pasan a través de las membranas por transporte activo o difusión facilitada mediante un mecanismo de transporte.

Almacenamiento de los aminoácidos como proteínas en las células. Casi inmediatamente después de su entrada en las células, los aminoácidos se combinan entre sí para formar proteínas por la acción de enzimas celulares, de forma que la concentración de aminoácidos libres en el interior de las células casi siempre permanece baja. Los aminoácidos se almacenan principalmente en forma de proteínas. Muchas proteínas intracelulares pueden descomponerse rápidamente de nuevo

en aminoácidos bajo la influencia de enzimas lisosómicas digestivas intracelulares; estos aminoácidos pueden transportarse de vuelta a la sangre. Excepciones particulares a esta norma son las proteínas de los cromosomas nucleares y las proteínas estructurales como el colágeno o las proteínas contráctiles musculares; estas proteínas no participan activamente en el almacenamiento reversible de aminoácidos.

Siempre que las concentraciones plasmáticas de determinados aminoácidos disminuyan por debajo de sus valores normales, los aminoácidos en cuestión se transportan fuera de la célula para reponer sus concentraciones en el plasma. Al mismo tiempo, las proteínas intracelulares se degradan a los aminoácidos.

Cada tipo particular de células tiene un límite superior para la cantidad de proteínas que puede almacenar. Una vez que las células han alcanzado su límite, el exceso de aminoácidos en la circulación se degrada hasta otros productos y se utiliza para obtener energía o se convierte en grasas o glucógeno y se almacenan.

■

FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (p. 956)

Los principales tipos de proteínas plasmáticas son la *albúmina,* las *globulinas* y el *fibrinógeno*. La función principal de la albúmina es proporcionar presión coloidosmótica al plasma. Las globulinas son fundamentalmente responsables de la inmunidad frente a los organismos invasores. El fibrinógeno polimeriza en filamentos de fibrina largos y ramificados durante la coagulación sanguínea, formando coágulos que ayudan a reparar las pérdidas y las roturas en el sistema circulatorio.

Las proteínas plasmáticas se forman en el hígado. Casi toda la albúmina y el fibrinógeno y del 50 al 85 % de las globulinas se sintetizan en el hígado. El resto de las globulinas (principalmente gammaglobulinas y anticuerpos) se forman en los tejidos linfáticos. La tasa de síntesis hepática de las proteínas plasmáticas puede ser hasta de 30 gramos por día. La producción rápida de proteínas plasmáticas por el hígado puede salvar la vida en casos de quemaduras graves, que producen la pérdida de muchos litros de plasma a través de las áreas desnudas de la piel, y en casos de enfermedad renal grave, en los que se eliminan hasta 20 gramos de proteínas plasmáticas diarias en la orina.

Cuando los tejidos se quedan sin proteínas, las proteínas plasmáticas pueden actuar como fuente para una reposición rápida. El hígado puede absorber las proteínas plasmáticas completas, que se escinden en los aminoácidos y se transportan de nuevo a la sangre para repartirse por todo el organismo y utilizarse en la construcción de las proteínas celulares. De esta forma, las proteínas plasmáticas funcionan como un me-

dio lábil de almacenamiento y representan una fuente rápida de aminoácidos.

Aminoácidos esenciales y no esenciales. Diez de los veinte aminoácidos normalmente presentes en las proteínas animales pueden sintetizarse en las células, mientras que los otros diez no se pueden sintetizar o sólo en cantidades demasiado pequeñas para suplir las necesidades orgánicas. Los aminoácidos de este segundo grupo se denominan *aminoácidos esenciales* porque deben suministrarse con la alimentación. La síntesis de los aminoácidos no esenciales depende de la formación de los α-cetoácidos pertinentes, precursores de los aminoácidos respectivos. El ácido pirúvico, que se forma en grandes cantidades durante la glucólisis, es el α-cetoácido precursor del aminoácido *alanina.*

Uso de las proteínas para producir energía. Una vez que las células alcanzan su límite de almacenamiento de proteínas, el resto de los aminoácidos de los líquidos orgánicos se degrada y se aprovecha para obtener energía, o bien se almacena en forma de grasa o de glucógeno. Esta degradación se produce casi enteramente en el hígado. El primer paso en el proceso de degradación es la eliminación de los grupos amino mediante una desaminación. Esto genera el α-cetoácido específico que puede incorporarse al ciclo del ácido cítrico. La cantidad de trifosfato de adenosina (ATP) formada por cada gramo de proteína oxidada es ligeramente menor que la formada por gramo de glucosa. El amoníaco liberado durante el proceso de desaminación se elimina de la sangre casi por completo mediante la conversión por el hígado en *urea*. Si falla el hígado o existe una enfermedad hepática grave, el amoníaco se acumula en la sangre. El amoníaco es muy tóxico, especialmente para el cerebro, y a menudo conduce a un estado de *coma hepático*.

Se puede producir una *degradación obligatoria de las proteínas.* Si no se ingieren proteínas, parte de las proteínas del organismo continúa descomponiéndose en aminoácidos. Estos aminoácidos se desaminan y oxidan; este proceso supone 20 a 30 gramos de proteínas al día y se denomina *pérdida obligatoria de proteínas*. Para evitar una pérdida neta de proteínas corporales se deben ingerir al menos entre 20 y 30 gramos de proteínas al día. Se recomienda una ingesta mínima diaria de proteínas en la dieta de 60 a 75 gramos.

■ REGULACIÓN HORMONAL DEL METABOLISMO PROTEICO (p. 958)

La hormona de crecimiento eleva la tasa de síntesis de proteínas celulares, con lo que aumentan las proteínas tisulares. El mecanismo de acción de la hormona de crecimiento sobre la síntesis proteica se desconoce, pero se cree que incrementa el transporte de aminoácidos a través de la mem-

brana celular y acelera los procesos de transcripción y traducción del ADN y del ARN para la síntesis proteica. Además, parte de la acción podría ser el resultado del efecto de la hormona de crecimiento sobre el metabolismo de las grasas. La hormona de crecimiento produce un aumento en la tasa de liberación de grasas a partir de las reservas; esto reduce la tasa de oxidación de los aminoácidos y por consiguiente aumenta la cantidad de aminoácidos disponibles para la síntesis de proteínas.

La *insulina* acelera el transporte de aminoácidos al interior de las células. La deficiencia de insulina reduce la síntesis proteica casi a cero; la insulina también aumenta la disponibilidad de glucosa para las células, de forma que el uso de los aminoácidos para obtener energía se ve, en consecuencia, reducido.

Los *glucocorticoides* disminuyen la cantidad de proteínas en la mayoría de los tejidos y aumentan la concentración de aminoácidos en el plasma. Se cree que los glucocorticoides aceleran la degradación de las proteínas extrahepáticas, haciendo que haya más aminoácidos disponibles en los líquidos orgánicos. Los efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo de las proteínas son especialmente importantes al favorecer la cetogénesis y la gluconeogénesis.

La *testosterona* aumenta el depósito de proteínas en todos los tejidos, especialmente en los músculos. El mecanismo de este efecto se desconoce, pero es diferente del efecto de la hormona de crecimiento. La hormona de crecimiento hace que los tejidos continúen creciendo casi indefinidamente, mientras que la testosterona hace que los músculos y otros tejidos proteicos aumenten de tamaño durante sólo unos meses. Más allá de este punto, el depósito de proteínas cesa aunque continúe la administración de testosterona.

Los *estrógenos* producen cierto depósito de proteínas. El efecto de los estrógenos es relativamente insignificante comparado con el de la testosterona.

La *tiroxina* aumenta la tasa metabólica de todas las células, e indirectamente afecta al metabolismo de las proteínas. Si no se dispone de suficientes grasas e hidratos de carbono para obtener energía, la tiroxina provoca una rápida degradación de las proteínas para obtener energía. Si se cuenta con cantidades adecuadas de grasas e hidratos de carbono, el exceso de aminoácidos se utiliza para aumentar la velocidad de la síntesis proteica.

El déficit de tiroxina inhibe mucho el crecimiento por la ausencia de síntesis proteica. Se cree que la tiroxina ejerce muy poco efecto directo y específico sobre el metabolismo de las proteínas, pero sí tiene un efecto general importante al aumentar la velocidad de las reacciones proteicas catabólicas y anabólicas normales.

70

El hígado como órgano

Las funciones básicas del hígado son las siguientes;

- Filtración y almacenamiento de sangre.
- Metabolismo de los hidratos de carbono, grasas, proteínas, hormonas y compuestos químicos extraños.
- Formación y excreción de la bilis.
- Almacenamiento de vitaminas y hierro.
- Formación de los factores de la coagulación.

■ LOS SISTEMAS VASCULAR Y LINFÁTICO DEL HÍGADO (p. 962)

El hígado posee un elevado flujo de sangre y unas resistencias vasculares reducidas. Cada minuto llegan al hígado desde la vena porta cerca de 1100 mL de sangre. Además recibe otros 300 mL/min a través de la arteria hepática, de forma que el flujo total es de unos 1400 mL/min, es decir, un 27 % del gasto cardíaco. En condiciones normales, la resistencia al flujo sanguíneo a través del hígado es baja, como se demuestra por la caída de 9 mm Hg desde la vena porta (presión media, 9 mm Hg) hasta la vena cava (presión media, 0 mm Hg). En ciertas condiciones patológicas, como en la cirrosis (formación de tejido fibroso en el hígado) o cuando existen coágulos en la vena porta, se dificulta enormemente el flujo sanguíneo a través del hígado. La elevación de la resistencia vascular en el hígado puede producir un aumento de la presión capilar en la circulación esplácnica, causando una pérdida significativa de fluido desde los capilares del intestino, ascitis y, probablemente, la muerte.

El hígado posee un flujo linfático muy alto. Los poros de los sinusoides hepáticos son muy permeables, lo que facilita el paso de líquidos y proteínas al sistema linfático. La concentración de proteínas de la linfa que drena el hígado es de aproximadamente 6 g/dL, ligeramente menor que la concentración de proteínas en el plasma. La enorme permeabilidad del epitelio sinusoidal del hígado permite la salida de gran cantidad de proteínas, lo que implica la elevada formación de linfa. Casi la mitad de la linfa del organismo en reposo se forma en el hígado.

La elevación de la presión hepática (por cirrosis o por insuficiencia cardíaca congestiva) produce la consiguiente elevación del flujo linfático en el hígado. Un aumento en la presión de la vena cava de 0 a 15 mm Hg pue de incrementar el flujo linfático del hígado hasta 20 veces. En ciertas condiciones patológicas, el exceso de linfa así formado puede «trasudar» a través de la superficie hepática externa directamente a la cavidad abdominal, produciendo una ascitis.

■ FUNCIONES METABÓLICAS DEL HÍGADO (p. 963)

En conjunto, las células hepáticas constituyen un gran laboratorio químico que comparte sustratos y energía con muchísimos sistemas metabólicos. El hígado procesa y sintetiza muchas sustancias que se transportan desde y hacia otras regiones del cuerpo.

Metabolismo de los hidratos de carbono. En el metabolismo de los hidratos de carbono, el hígado lleva a cabo las siguientes funciones:

- Almacena grandes cantidades de glucógeno.
- Convierte la galactosa y la fructosa en glucosa.
- Constituye el lugar primario de la gluconeogénesis.
- Sintetiza compuestos a partir de productos intermediarios del metabolismo de los hidratos de carbono.

Una de las funciones principales del hígado en el metabolismo de los hidratos de carbono es el mantenimiento de la concentración normal de glucosa en sangre. El hígado puede eliminar el exceso de glucosa de la sangre y almacenarlo en forma de glucógeno. Cuando la concentración de glucosa disminuye, el hígado puede formar otra vez glucosa a partir del glucógeno; esto se conoce como *función amortiguadora de la glucosa* del hígado. Cuando la concentración de glucosa sanguínea cae por debajo de lo normal, el hígado comienza a convertir aminoácidos y glicerol en glucosa a través de la gluconeogénesis, para tratar de mantener la concentración normal de glucosa en sangre.

Metabolismo de las grasas. Aunque casi todas las células del organismo metabolizan las grasas, algunos aspectos del metabolismo de las grasas se producen fundamentalmente en el hígado:

- *La β-oxidación de las grasas hasta acetil-CoA se produce en el hígado de forma muy rápida*. El exceso de acetil-CoA se convierte en ácido acetoacético, una molécula muy soluble que puede transportarse a otros tejidos, donde pue-

de reconvertirse en acetil-CoA y utilizarse para producir energía.

- *El hígado sintetiza grandes cantidades de colesterol, fosfolípidos y lipoproteínas*. Alrededor del 80 % del colesterol sintetizado en el hígado se convierte en sales biliares; el resto se transporta por las lipoproteínas a otros tejidos corporales. Los fosfolípidos también se transportan en la sangre por las lipoproteínas. Tanto el colesterol como los fosfolípidos son utilizados por las células del organismo para formar membranas y estructuras intracelulares.
- *Casi toda la síntesis de lípidos a partir de los hidratos de carbono y las proteínas tiene lugar en el hígado*. La grasa sintetizada de esta forma se transporta por las lipoproteínas hasta el tejido adiposo para su almacenamiento.

Metabolismo de las proteínas. El organismo no puede prescindir de las funciones del hígado en el metabolismo de las proteínas más allá de unos días sin que se produzca la muerte. Las funciones más importantes del hígado en el metabolismo de las proteínas son las siguientes:

- *Desaminación de los aminoácidos*, necesaria para que puedan utilizarse para la obtención de energía o convertirse en hidratos de carbono o grasas. Casi toda la desaminación de los aminoácidos tiene lugar en el hígado.
- *Formación de urea*, que elimina amoníaco de los líquidos corporales. El proceso de desaminación y la acción de las bacterias del tubo digestivo forman grandes cantidades de amoníaco. Si el hígado no lleva a cabo esta función, la concentración de amoníaco en el plasma puede aumentar rápidamente.
- *Formación de proteínas plasmáticas;* las proteínas plasmáticas se forman fundamentalmente en el hígado (con excepción de las gammaglobulinas, que se forman en los tejidos linfoides).
- *Interconversión de los distintos aminoácidos y síntesis de otros compuestos a partir de los aminoácidos;* una función hepática importante es su capacidad de sintetizar los aminoácidos no esenciales y de convertir los amino ácidos en otros compuestos metabólicamente importantes.

Funciones metabólicas diversas del hígado (p. 964)

Almacenamiento de vitaminas y hierro. El hígado propende a acumular vitaminas y hierro; almacena la suficiente cantidad de vitamina D para impedir su carencia durante 4 meses, suficiente vitamina A para 10 meses y suficiente vitamina B_{12} para un año.

Cuando el organismo dispone de cantidades extraordinarias de hierro, las combina con la proteína apoferritina para formar ferritina y se almacena de esta forma en las células hepáticas.

Formación de factores de la coagulación. El hígado forma las siguientes sustancias, necesarias en el proceso de la coagulación: *fibrinógeno, protrombina, globulina aceleradora* y *factor VII;* por tanto, una disfunción hepática puede conducir a anomalías en la coagulación sanguínea.

Metabolismo de las hormonas y otras sustancias extrañas. Es bien conocida la capacidad del hígado para depurar o eliminar muchos medicamentos y hormonas, como los estrógenos, el cortisol y la aldosterona. Las lesiones hepáticas pueden producir la acumulación de medicamentos y hormonas en el organismo.

■ FORMACIÓN Y EXCRECIÓN DE BILIRRUBINA EN EL HÍGADO (p. 964)

La bilirrubina es un producto terminal del metabolismo de la hemoglobina, que se excreta en la bilis. Cuando se metaboliza la porción hemo de la hemoglobina, se forma una sustancia llamada *biliverdina*; esta sustancia se reduce rápidamente a *bilirrubina,* que inmediatamente se combina con la albúmina plasmática. Esta combinación de la albúmina plasmática y la bilirrubina se llama *bilirrubina libre*.

La bilirrubina libre se absorbe por las células hepáticas, donde se libera de la albúmina plasmática y se conjuga con ácido glucurónico para formar *glucurónido de bilirrubina* o con ácido sulfúrico para formar *sulfato de bilirrubina.* Las formas conjugadas de la bilirrubina se excretan en la bilis en el intestino, donde se convierten en *urobilinógeno* por acción bacteriana. El urobilinógeno es muy soluble; parte se reabsorbe hacia la sangre en la mucosa intestinal. Alrededor del 5% del urobilinógeno así reabsorbido se excreta con la orina en los riñones. El resto vuelve a eliminarse por el hígado.

La ictericia es un exceso de bilirrubina, libre o conjugada, en los líquidos extracelulares. La ictericia puede estar producida por: a) un aumento de la destrucción de los glóbulos rojos (ictericia hemolítica), o b) la obstrucción de los conductos biliares o las lesiones de las células hepáticas de forma que la bilirrubina no puede eliminarse al tubo digestivo (ictericia obstructiva).

En la *ictericia hemolítica*, la función excretora del hígado no se altera, pero los eritrocitos se destruyen tan rápidamente que los hepatocitos no pueden eliminar la bilirrubina con la misma velocidad. La concentración de bilirrubina libre en el plasma se eleva muy por encima de los valores normales. En la *ictericia obstructiva* los conductos biliares pueden estar bloqueados por un cálculo biliar o por el cáncer, o bien los

hepatocitos resultan dañados, como en la hepatitis. La tasa de formación de la bilirrubina y su conjugación por el hígado son casi normales, pero la bilirrubina conjugada no puede pasar al intestino. En la ictericia obstructiva aumenta la concentración de bilirrubina conjugada en la sangre, de forma que la mayor parte de la bilirrubina plasmática es conjugada, en lugar de libre.

71

Balances energéticos; regulación de la alimentación; obesidad y ayuno prolongado; vitaminas y minerales

La ingestión de alimentos debe ser suficiente para cubrir las necesidades metabólicas del organismo; demasiados alimentos conducen a la obesidad; demasiado pocos, a la inanición.

Energía de los alimentos. La cantidad aproximada de energía que libera cada gramo de hidratos de carbono tras su oxidación a dióxido de carbono y agua es de 4.0 calorías. Por gramo, la cantidad de energía liberada de las grasas es de 9.0 calorías, y de las proteínas, 4.0 calorías.

El norteamericano medio recibe aproximadamente un 15 % de su energía de las proteínas, un 40 % de las grasas y un 45 % de hidratos de carbono. En los países no occidentales, la mayor parte de la energía procede de los hidratos de carbono; las proteínas y las grasas constituyen solamente del 15 al 20 % del total de la energía consumida.

Existen unas necesidades diarias de proteínas. El cuerpo degrada cada día aproximadamente de 20 a 30 g de proteínas para producir otros compuestos, de forma que las células deben seguir formando nuevas proteínas para sustituir a las que se destruyen. *Una persona media puede mantener las reservas normales de proteínas siempre que ingiera de 30 a 40 g de proteínas al día.*

Alguna proteínas tiene cantidades inadecuadas de *ciertos aminoácidos esenciales* y no pueden utilizarse para reponer las proteínas degradadas. Las proteínas que carecen de aminoácidos esenciales se denominan *proteínas parciales.* Por ejemplo, la proteína del maíz no contiene triptófano. Una persona que consuma harina de maíz como única fuente de proteínas padecerá un síndrome de carencia proteica denominado *kwashiorkor*, que consiste en retraso del crecimiento, depresión de las facultades intelectuales y bajos niveles de proteínas plasmáticas que a su vez pueden producir un edema grave.

MÉTODOS PARA DETERMINAR LA UTILIZACIÓN DE LOS NUTRIENTES POR EL ORGANISMO (p. 968)

El balance de nitrógeno es un índice de la cantidad de proteínas degradadas diariamente. Las proteínas medias contienen aproximadamente un 16 % de nitrógeno. Cuando se metaboliza una proteína, alrededor del 90 % de ese nitrógeno se elimina por la orina en forma de *urea* y *creatinina*. El 10 % restante se excreta con las heces. Se puede determinar la cantidad de proteína degradada (en gramos) midiendo la cantidad de nitrógeno en la orina, añadiendo un 10 % de la excreción fecal y multiplicando por 6.25 (100/16).

Si la ingestión diaria de proteínas es menor que su destrucción diaria, se dice que la persona tiene un *balance nitrogenado negativo*; esto indica que se están gastando las reservas corporales de proteínas.

El cociente respiratorio es la relación entre la producción de dióxido de carbono y la utilización de oxígeno. Cuando se metabolizan los hidratos de carbono con el oxígeno, se forma una molécula de dióxido de carbono por cada molécula de oxígeno consumida. Para los hidratos de carbono, el cociente respiratorio es 1.0. Cuando se metabolizan grasas con oxígeno, se forman 7 moléculas de dióxido de carbono por cada 10 moléculas de oxígeno consumido, de forma que el cociente respiratorio para el metabolismo de las grasas es de 0.70. Para las proteínas, el cociente respiratorio es de 0.80.

El cociente respiratorio puede ser un índice del consumo relativo de los diferentes alimentos por el organismo. Una persona que consuma preferentemente grasas tendrá un cociente respiratorio cercano a 0.70, mientras que el de una persona que consuma principalmente hidratos de carbono estará cerca de 1.0.

REGULACIÓN DE LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS (p. 969)

El *hambre* es el deseo intrínseco de comida; está asociada con diversas sensaciones objetivas, como las contracciones rítmicas del estómago y la debilidad.

El *apetito* es el deseo de un tipo concreto de comida; es útil, ya que ayuda a las personas a elegir el tipo que debe tomar.

La *saciedad* es lo opuesto al hambre; es la sensación de plenitud con respecto a la comida.

Los centros nerviosos regulan la ingestión de alimentos. La estimulación de los *núcleos laterales del hipotálamo* induce el deseo de alimentos; esta área se conoce como *centro de la alimentación.* La estimulación de los *núcleos hipotalámicos ventromediales* inducen la sensación de saciedad, por lo que esta área del hipotálamo se conoce como el *centro de la sacie-*

dad. Las lesiones de esta zona producen el efecto opuesto a la estimulación. Otras áreas del cerebro también están implicadas como sensores del estado nutricional del organismo o como centros nerviosos que dirigen a un animal a la búsqueda e ingestión de alimento.

Otro aspecto de la alimentación es el acto mecánico del propio proceso de alimentación. La actividad mecánica real de la alimentación, es decir, masticar, tragar y salivar, está controlada por centros del tronco encefálico. La función de los centros superiores en la alimentación es el control de la cantidad de alimentos que se consume y la estimulación de los centros mecánicos inferiores.

Se cree que la *corteza prefrontal* y la *amígdala* tienen importantes papeles en el control del apetito. Las actividades de estos centros están íntimamente relacionadas con el hipotálamo. La destrucción bilateral de la amígdala produce una «ceguera psíquica» para elegir los alimentos y una incapacidad para controlar el tipo y la calidad de los alimentos que se consumen.

■ FACTORES QUE REGULAN LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS

La regulación de la cantidad de alimentos que se ingiere puede dividirse en una *regulación tardía*, que se encarga principalmente del mantenimiento a largo plazo de las reservas normales de energía corporal, y una *regulación inmediata*, que se ocupa de evitar la sobrealimentación en cada comida.

La regulación tardía de la ingestión de alimento puede estar relacionada con la concentración de glucosa, lípidos y aminoácidos en la sangre. Un aumento o una disminución de la concentración sanguínea de estos nutrientes produce el correspondiente aumento o disminución de la ingestión de alimentos. Nuestro conocimiento de la regulación tardía de la alimentación es impreciso, como demuestra la prevalencia de la obesidad en la sociedad moderna. En general, cuando las reservas de energía del organismo caen por debajo de lo normal, se activan los centros de la alimentación. Cuando las reservas tienen niveles adecuados (principalmente las reservas de grasa), se activan los centros de la saciedad, y la persona pierde el deseo de comida.

La regulación inmediata de la ingestión de alimento se lleva a cabo por varias señales de retroacción procedentes del tubo digestivo. La distensión del estómago y del duodeno produce señales inhibidoras que se transmiten al centro de la alimentación por vía *vagal*, reduciendo el deseo de alimentos. La hormona gastrointestinal *colecistocinina* que se libera en respuesta a la entrada de grasas en el duodeno, tiene un intenso efecto directo sobre los centros de la alimentación y reduce la ingestión de comida. Existe un efecto «medidor de

comida» que hace disminuir la sensación de hambre cuando cierta cantidad de alimentos han pasado por la boca; este mecanismo medidor no es tan potente como la distensión del estómago para disminuir la ingestión de alimento.

ANOMALÍAS EN LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS (p. 969)

La obesidad es consecuencia de un mayor aporte de energía en relación con su consumo. El exceso de ingestión se traduce en un aumento de las reservas de grasa y el correspondiente incremento del peso corporal. Por cada 9.3 calorías de energía en exceso que penetran en el cuerpo se almacena un gramo de grasa. El exceso de aporte energético sólo tiene lugar durante el padecimiento de obesidad. Una vez que la persona ya es obesa, basta solo con que el aporte energético iguale el consumo para que se mantenga en ese estado. Para que la persona adelgace, debe reducir el aporte energético e incrementar el consumo.

La obesidad generalmente es el resultado de una anomalía de la regulación de la ingestión de alimentos; esta anomalía puede ser *psicógena*: se sabe que las personas ganan peso durante o después de situaciones de estrés.

Las *anomalías neurógenas* también pueden contribuir a la obesidad. La organización funcional de los centros hipotalámicos que regulan la ingestión de alimentos puede ser diferente en las personas obesas.

Se sabe que existen *factores genéticos* que contribuyen a la obesidad. Es evidente que la obesidad se presenta de modo familiar. Los factores genéticos pueden contribuir a la obesidad al producir anomalías en los centros de la alimentación o bien pueden estar relacionados con la química del almacenamiento de grasa.

Se pueden producir inanición y ayuno prolongado. La inanición es exactamente lo opuesto a la obesidad. Además de ser el resultado de una alimentación inadecuada, la inanición puede ser el resultado de factores psicógenos, como la *anorexia nerviosa*.

Cuando la ingestión insuficiente de alimentos es crónica, se habla de ayuno prolongado. Durante el ayuno, las reservas de energía del organismo se gastan a diferentes velocidades. Las reservas de hidratos de carbono (glucógeno) se agotan en 12 a 24 horas. La grasa es la principal fuente de energía durante el ayuno, y se consume a velocidad constante. Las proteínas se utilizan al principio con rapidez, mientras se transforman en glucosa mediante la gluconeogénesis. Si continúa el ayuno y las reservas de proteínas inmediatamente disponibles se agotan, la tasa de gluconeogénesis se reduce a una cuarta parte de su nivel anterior y se reduce enormemente el ritmo de destrucción de las proteínas.

Cuando se han consumido todas las reservas de grasa disponibles, la tasa de utilización de las proteínas vuelve a elevarse conforme las proteínas quedan como la única fuente de energía disponible. Dado que las proteínas son indispensables para el mantenimiento de las funciones celulares, normalmente sobreviene la muerte cuando las proteínas del organismo se han reducido hasta la mitad de sus niveles normales.

■ VITAMINAS (p. 975)

Las vitaminas son compuestos orgánicos que se necesitan en pequeñas cantidades para el metabolismo normal. Las células del organismo no pueden sintetizar vitaminas, por lo que deben suministrarse en la alimentación. La falta de vitaminas en la alimentación provoca carencias metabólicas específicas.

La vitamina A se encuentra en los tejidos animales como retinol. La vitamina A no está presente en los alimentos de origen vegetal, pero muchos alimentos vegetales contienen en abundancia provitaminas que forman vitamina A. Las provitaminas se transforman en vitamina A en el hígado. La función básica de la vitamina A en el metabolismo no está clara, excepto por su utilización en la formación de los pigmentos retinianos del ojo. La carencia de vitamina A produce: 1) ceguera nocturna; 2) descamación de la piel y acné; 3) falta de crecimiento esquelético en los animales jóvenes, y 4) incapacidad reproductora.

La tiamina (vitamina B) se requiere para el metabolismo final de los hidratos de carbono y de muchos aminoácidos. La tiamina actúa en los sistemas metabólicos como una cocarboxilasa, en colaboración con una descarboxilasa de proteínas para la descarboxilación del ácido pirúvico y otros α-cetoácidos. La carencia de tiamina (*beriberi*) reduce la utilización de ácido pirúvico y de ciertos aminoácidos por los tejidos; puede afectar a los sistemas nervioso, cardiovascular y digestivo.

La niacina (ácido nicotínico) funciona en el cuerpo como aceptor de hidrógeno. La niacina, en forma de *dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD)* y de *dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (NADP),* funciona como coenzima en las cascadas metabólicas. Cuando existe una carencia de niacina, no se puede mantener la tasa normal de deshidrogenación ni la de liberación oxidativa de energía desde los alimentos a los elementos funcionales de las células. La carencia de niacina (*pelagra*) produce lesiones en el sistema nervioso central, irritación e inflamación de las membranas mucosas, debilidad muscular, empobrecimiento de las secreciones glandulares y hemorragias gastrointestinales.

La riboflavina (vitamina B_2) funciona como transportador de hidrógeno. La riboflavina se combina con el ácido fosfórico para formar el *dinucleótido de flavina y adenina (FAD)*, que opera como un transportador de hidrógeno en sis-

temas oxidativos del organismo. La carencia de riboflavina puede producir muchos de los efectos de la falta de niacina en la dieta. Estas debilidades son el resultado de una depresión generalizada de los procesos oxidativos en las células.

La vitamina B_{12} funciona como coenzima aceptora de hidrógeno. Quizás la función más importante de la vitamina B_{12} es su capacidad de actuar como coenzima para reducir los ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos, un paso necesario en la replicación génica. La vitamina B_{12} es importante para la formación, crecimiento y maduración de los eritrocitos sanguíneos. La carencia de vitamina B_{12} conduce a un crecimiento débil y a la *anemia perniciosa,* un tipo de anemia producido por la falta de maduración de los eritrocitos.

La carencia de vitamina B_{12} no está causada por la falta de esta sustancia en los alimentos, sino más bien por una deficiencia de *factor intrínseco*. El factor intrínseco normalmente se segrega por las células parietales de las glándulas gástricas y es esencial para la absorción de la vitamina B_{12} por la mucosa del íleon.

El ácido fólico (ácido pteroilglutámico) es un potente promotor del crecimiento y la maduración de los eritrocitos. Uno de los efectos significativos de la carencia de ácido fólico es la aparición de la *anemia macrocítica*, una forma de anemia casi idéntica a la anemia perniciosa.

La piridoxina (vitamina B_6) es una coenzima de muchas reacciones química relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos y las proteínas. El papel más importante de la piridoxina es el de actuar como coenzima en el proceso de transaminación para la síntesis de aminoácidos. La carencia de piridoxina puede producir dermatitis, retraso del crecimiento, aparición de hígado graso, anemia y deterioro mental.

El ácido pantoténico se incorpora al organismo como *coenzima A (CoA).* La falta de ácido pantoténico puede deprimir el metabolismo de los hidratos de carbono y de las grasas.

El ácido ascórbico (vitamina C) es esencial para la formación del colágeno. El ácido ascórbico activa la enzima *prolil hidroxilasa*, que estimula el paso de hidroxilación en la formación de *hidroxiprolina*, un componente integral del colágeno. Sin ácido ascórbico, las fibras de colágeno son defectuosas y débiles. Esta vitamina es fundamental para el crecimiento y la fortaleza de las fibras de colágeno del tejido subcutáneo, el cartílago, el hueso y los dientes. La carencia de ácido ascórbico (*escorbuto*) produce la falta de cicatrización de las heridas, inhibición del crecimiento óseo y hemorragias petequiales por todo el cuerpo.

La vitamina D aumenta la absorción de calcio desde el tubo digestivo y ayuda a controlar la deposición de calcio en los huesos. La vitamina D promueve el transporte activo de calcio a través del epitelio del íleon. La carencia de vitamina D (*raquitismo*) produce anomalías en el metabolismo del calcio, que pueden afectar a la fortaleza y el crecimiento de los huesos.

La vitamina E evita la oxidación de las grasas insaturadas. En ausencia de vitamina E, la cantidad de grasas insaturadas en las células disminuye, lo que produce anomalías estructurales y funcionales en las mitocondrias, los lisosomas y las membranas celulares.

La vitamina K es necesaria para la formación de los factores de la coagulación. La síntesis en el hígado de *protrombina, factor VII, factor IX y factor X* necesita de vitamina K. Su carencia produce un retardo en la coagulación sanguínea. La vitamina K se sintetiza normalmente por bacterias en el colon y se absorbe por el epitelio colónico.

■ METABOLISMO MINERAL (p. 978)

El magnesio, el calcio, el fósforo y el hierro se encuentran en casi todos los tejidos del cuerpo.

El *magnesio* se necesita como catalizador para muchas reacciones enzimáticas intracelulares, particularmente las del metabolismo de los hidratos de carbono.

El *calcio* está presente principalmente en forma de fosfato cálcico en el hueso.

El *fósforo* es el principal anión de los líquidos extracelulares. Los fosfatos tienen la capacidad de combinarse reversiblemente con muchos sistemas coenzimáticos necesarios para el funcionamiento de los procesos metabólicos.

El *hierro* funciona en el organismo como un transportador de oxígeno y un aceptor de electrones; es absolutamente esencial tanto para el transporte de oxígeno a los tejidos como para el funcionamiento de los sistemas oxidativos celulares.

Oligoelementos. El *yodo*, el *cinc* y el *flúor* se encuentran en el organismo en cantidades tan pequeñas que se denominan *oligoelementos.* El yodo es importante para la formación y el funcionamiento de las hormonas tiroideas. El cinc es un importante componente de la *anhidrasa carbónica*, la enzima responsable de la rápida combinación de dióxido de carbono y agua en la sangre, la mucosa gastrointestinal y los túbulos renales. El cinc también forma parte de la *láctico deshidrogenasa*, que interviene en las interconversiones entre el ácido pirúvico y el ácido láctico. El flúor no parece necesario para el metabolismo, pero evita la caries dental.

72

Energética e índice metabólico

La sustancia intracelular que proporciona energía para casi todas las funciones celulares es el *trifosfato de adenosina (ATP)*. A menudo se califica al ATP como la «moneda energética» del metabolismo. El ATP confiere energía para la síntesis de los componentes celulares, la contracción muscular, el transporte activo a través de las membranas, las secreciones glandulares y la conducción nerviosa.

La fosfocreatina funciona como un «amortiguador de ATP». La fosfocreatina, otra sustancia que contiene enlaces fosfato de elevada energía, se encuentra en las células en cantidades varias veces mayores que el ATP. La fosfocreatina no puede actuar igual que el ATP como sustancia de acoplamiento directo para la transferencia de energía entre las sustancias alimenticias y los sistemas celulares funcionales, pero puede transferir energía de forma intercambiable con el ATP. Cuando se dispone de cantidades adicionales de ATP, se sintetiza fosfocreatina, creando así un depósito energético. Cuando aumenta la utilización de ATP, la energía de la fosfocreatina se transfiere rápidamente de vuelta al ATP. Así se logra mantener la concentración de ATP en un nivel casi constante mientras quede algo de fosfocreatina.

■ ENERGÍA ANAEROBIA FRENTE A AEROBIA (p. 982)

La energía anaerobia es la energía derivada de los alimentos sin consumo de oxígeno. La energía aerobia es la procedente de los alimentos mediante el metabolismo oxidativo. En condiciones anaerobias, los hidratos de carbono son la única fuente significativa de energía. De hecho, el glucógeno es la mejor fuente de energía en anaerobiosis porque ya está fosforilado, mientras que la glucosa debe fosforilarse (lo que requiere un gasto de energía) antes de poder utilizarse.

La energía anaerobia se utiliza durante las eclosiones de actividad intensa. Los procesos oxidativos son demasiado lentos para proporcionar la energía necesaria en un «arranque» intenso de actividad; esta energía debe aportarse por: 1) el ATP ya presente en las células musculares; 2) la fosfocreatina, y 3) la degradación glucolítica del glucógeno hasta ácido láctico.

La deuda de oxígeno es el consumo extra de oxígeno una vez terminado el ejercicio agotador. Tras un período de ejercicio agotador, una persona continúa respirando intensamente y consume oxígeno adicional durante varios minutos. Este exceso de oxígeno se utiliza para: 1) reconvertir de nuevo el ácido láctico acumulado en glucosa; 2) reconvertir el AMP y el ADP en ATP; 3) restablecer las concentraciones de fosfocreatina; 4) restablecer la concentración normal de oxígeno unido a la mioglobina y la hemoglobina, y 5) llevar la concentración de oxígeno en los pulmones de nuevo a sus niveles normales.

ÍNDICE METABÓLICO (p. 985)

El índice metabólicos se expresa normalmente en términos de la tasa de liberación de calor durante las reacciones químicas en todas las células del organismo. El calor es el producto final de casi toda la energía liberada en el cuerpo. Por término medio, el 34 % de la energía de los alimentos se convierte en calor durante la formación de ATP. Luego, más energía se convierte en calor al transferirse del ATP a los sistemas funcionales del organismo. En las mejores condiciones, aproximadamente el 27 % de toda la energía de los alimentos se utiliza por los sistemas funcionales; casi toda esta energía se transforma finalmente en calor. La única excepción significativa se produce cuando los músculos se utilizan para llevar a cabo un trabajo fuera del cuerpo, como elevar un objeto o subir escalones. En estos casos, se crea energía potencial al elevar una masa en contra de la gravedad. Pero si no existe consumo energético externo, conviene considerar que toda la energía liberada por los procesos metabólicos se acaba convirtiendo en calor corporal.

La *caloría* es la unidad utilizada para expresar la cantidad de energía liberada por los distintos alimentos o consumida por los diferentes procesos funcionales del organismo. La *caloría gramo* es la cantidad de calor necesaria para elevar un grado centígrado la temperatura de un gramo de agua. La caloría gramo es una unidad demasiado pequeña para utilizarla al hablar de la energía corporal, por lo que se usa la caloría grande (abreviada con una «C» y que realmente equivale a una *kilocaloría*, es decir, 1000 calorías) como la unidad que se usa habitualmente al presentar el metabolismo energético.

Medición del índice metabólico. Como generalmente las personas no efectúan trabajos externos, el índice metabólico de todo el cuerpo puede determinarse midiendo la cantidad de calor liberada por el cuerpo en un momento dado. La *calorimetría directa* es físicamente difícil de llevar a cabo, por lo que se emplean otros métodos indirectos para determinar el índice metabólico. Uno de los más exactos es establecer la tasa de utilización de oxígeno. Para una alimentación promedio, la

cantidad de energía liberada por litro de oxígeno consumido en el cuerpo es de 4.825 Calorías. Esto se conoce como el *equivalente energético* del oxígeno. Con este equivalente, se puede calcular con un alto grado de precisión la tasa de calor liberado en el cuerpo a partir de la cantidad de oxígeno utilizado en un período dado.

Determinación del índice metabólico basal. El índice metabólico basal es una medida de la tasa metabólica inherente a los tejidos, independientemente del ejercicio o de otros factores extrínsecos; es la tasa de utilización de energía en el organismo durante el reposo absoluto, aunque la persona esté despierta. El método habitual para determinar el índice metabólico basal es medir la tasa de utilización de oxígeno en un período dado. El índice metabólico basal se mide en Calorías/h. El índice metabólico basal tiene una media normal de unas 60 Calorías/h en un hombre joven y de unas 53 Calorías/h en una mujer joven. Para efectuar una corrección de acuerdo con el tamaño corporal, el índice metabólico se expresa en proporción con la superficie corporal; esto permite comparar los índices metabólicos entre personas de distintos tamaños.

Factores que afectan al índice metabólico

Cuando un hombre medio de 70 kg permanece en cama todo el día, utiliza aproximadamente 1650 Calorías de energía. Llevar a cabo otras funciones básicas, como sentarse en una silla y comer, aumenta la cantidad de energía utilizada. Las necesidades energéticas diarias para una existencia simple (es decir, llevar a cabo solamente funciones básicas) es de unas 2000 Calorías/día.

Varios factores pueden elevar o disminuir el índice metabólico. El índice metabólico aumenta tras la ingestión de una comida; esto es principalmente consecuencia del efecto estimulador de los aminoácidos procedentes de las proteínas de los alimentos sobre los procesos químicos de las células. Las hormonas tiroideas, las hormonas sexuales masculinas, la hormona de crecimiento, la estimulación simpática y la fiebre incrementan el índice metabólico. El sueño, la desnutrición y la edad lo disminuyen.

73

Temperatura corporal, regulación de la temperatura y fiebre

TEMPERATURAS NORMALES DEL CUERPO (p. 989)

La temperatura de los tejidos profundos del cuerpo —el «centro» del cuerpo— permanece constante con un margen de ± 0,6 °C, independientemente de las fluctuaciones grandes de la temperatura ambiental. La temperatura central normal suele variar, por término medio, entre 36,5 °C y 37 °C si se mide en la boca, y 0,6 °C más si se mide en el recto.

La temperatura se regula por el equilibrio entre la producción y la pérdida de calor. La producción de calor es un producto secundario del metabolismo. Se puede generar calor adicional por contracción muscular (tiritona) a corto plazo o por un aumento de la tiroxina a largo plazo. La mayor parte del calor producido por el cuerpo se genera en los órganos profundos. La tasa con que se pierde calor está determinada por la rapidez con que se conduce el calor hasta la piel y la rapidez con que se transfiere desde esta al entorno.

El flujo sanguíneo desde el centro del cuerpo hacia la piel transfiere el calor. La piel está muy vascularizada en su capa inferior. Un aumento del flujo sanguíneo a estos vasos puede causar una mayor pérdida de calor, y una disminución del flujo a estos vasos produce una pérdida menor de calor. La velocidad del flujo a estos vasos puede variar desde prácticamente nada hasta un 30 % del gasto cardíaco. La piel es un sistema «radiador de calor» muy eficaz para la transferencia de calor desde el centro del cuerpo hacia la piel.

Pérdida de calor. La pérdida de calor de la piel al entorno se produce por *radiación, conducción, convección* y *evaporación*, como se explica a continuación.

La radiación produce la pérdida de calor en forma de rayos infrarrojos. Todos los objetos con una temperatura por encima del cero absoluto irradian ondas infrarrojas en todas direcciones. Si la temperatura corporal es mayor que la del entorno, el cuerpo irradiará calor al ambiente. A la inversa, si la temperatura corporal es más baja que la del entorno, éste cederá calor al organismo. Aproximadamente el 60 % del calor corporal se pierde por radiación.

La pérdida de calor por conducción se produce por contacto directo con un objeto. El cuerpo pierde alrededor del 3% de su calor por conducción hacia los objetos. Un 15 % adicional se pierde por conducción aérea; el aire en contacto con la piel se calienta casi hasta la temperatura corporal. Este aire caliente tiende a elevarse lejos de la piel.

La pérdida de calor por convección se produce debido al movimiento del aire. El aire contiguo a la superficie de la piel se calienta por conducción. Cuando este aire se aleja del cuerpo, la piel volverá a conducir calor hacia la «nueva» capa de aire sin calentar.

La pérdida de calor por convección es el mecanismo del efecto refrigerante del viento. El efecto refrigerante del agua es similar. Sin embargo, debido al alto calor específico del agua, el cuerpo no puede calentar una capa de agua próxima a su superficie. En consecuencia, el cuerpo pierde calor continuamente si la temperatura del agua es inferior a la suya.

La evaporación es un mecanismo necesario de pérdida de calor con temperaturas muy elevadas. Cuando el agua se evapora del cuerpo, por cada gramo evaporado se pierden 0,58 Calorías (kilocalorías). La energía para pasar el agua de estado líquido a vapor procede del calor corporal.

La evaporación es responsable del 22 % de la pérdida de calor del cuerpo; la evaporación de agua a través de la piel (pérdida de agua insensible) es de 12 a 16 Calorías por hora.

La pérdida de calor por evaporación es muy importante cuando la temperatura ambiental es igual o muy parecida a la corporal. En estas condiciones, la pérdida de calor por radiación disminuye enormemente. La pérdida por evaporación queda como el único mecanismo para enfriar el cuerpo cuando las temperaturas ambientales son altas.

El movimiento de aire sobre la piel aumenta la velocidad de evaporación y como consecuencia, incrementa la eficacia de la pérdida de calor por evaporación (por ejemplo, el efecto refrescante de un ventilador).

La sudoración y su regulación por el sistema nervioso autónomo (p. 992)

Las glándulas sudoríparas tienen una porción subdérmica, glandular y arrollada, y un conducto que se dirige directamente hasta abrirse en la superficie de la piel. En la porción glandular se forma una *secreción primaria* semejante al plasma pero sin proteínas plasmáticas. Conforme este líquido asciende por el conducto hacia la superficie de la piel, la mayoría de los electrólitos se reabsorben, quedando una secreción acuosa diluida.

Las glándulas sudoríparas están inervadas por *fibras simpáticas colinérgicas*. Cuando se estimulan las glándulas sudoríparas, aumenta la velocidad de secreción de solución precursora. La reabsorción de electrólitos se produce a velocidad

constante. Si se secretan grandes volúmenes de solución precursora y al mismo tiempo la reabsorción de electrólitos permanece constante, una mayor cantidad de estos últimos (principalmente cloruro sódico) se perderá con el sudor.

El mecanismo de sudoración puede adaptarse a las condiciones ambientales. La exposición a un clima cálido produce un aumento de la tasa máxima de producción de sudor desde aproximadamente 1 litro/hora en las personas no aclimatadas hasta 2 ó 3 litros/hora en las personas aclimatadas. Esta mayor cantidad de sudor aumenta la pérdida de calor por evaporación y contribuye a mantener la temperatura corporal normal. Al aumento en la producción de sudor se une una disminución de su contenido en cloruro sódico; así se logra conservar mejor la sal del organismo. La bajada del contenido de cloruro sódico del sudor es fundamentalmente el resultado de un aumento de la secreción de *aldosterona*, que favorece la reabsorción de sodio en el conducto de la glándula sudorípara.

■ REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA CORPORAL. FUNCIÓN DEL HIPOTÁLAMO (p. 994)

La *zona preóptica del hipotálamo anterior* contiene gran cantidad de neuronas sensibles al calor; el septo y la sustancia reticular del cerebro medio contienen grandes cantidades de neuronas sensibles al frío. Cuando los centros de la temperatura detectan que el cuerpo está demasiado caliente o demasiado frío, estas áreas ponen en marcha los correspondientes mecanismos de aumento o disminución de la temperatura.

Mecanismos para reducir la temperatura. Se utilizan tres mecanismos importantes para enfriar el cuerpo:

- *La vasodilatación* de los vasos sanguíneos cutáneos puede aumentar la cantidad de calor transferido hacia la piel hasta ocho veces.
- *La sudoración* incrementa la pérdida de calor por evaporación. Un aumento de temperatura de 1 °C induce suficiente sudoración para eliminar 10 veces la tasa basal de producción de calor.
- Se produce una *fuerte inhibición* de los mecanismos que aumentan la producción de calor, como la tiritona y la termogénesis química.

Mecanismos para aumentar la temperatura. Cuando el cuerpo está demasiado frío, los sistemas de control de la temperatura inician mecanismos para reducir la pérdida de calor y aumentar la producción de calor de las formas siguientes:

- *Vasoconstricción* de los vasos sanguíneos cutáneos, lo que disminuye la transfrencia de calor desde el centro del cuerpo.

- *Piloerección*, que levanta el vello para atrapar aire cerca de la piel y crear una capa de aire caliente que actúa como aislante. Este mecanismo funciona mejor en animales con una capa continua de pelo. En el hombre quedan restos de este mecanismo (piel de gallina) pero su eficacia se ve muy reducida por la escasez de pelo corporal.
- *Mayor producción de calor por los sistemas metabólicos*, como la excitación simpática, el aumento de la secreción de tiroxina y la tiritona. Esta última puede aumentar la tasa de producción de calor unas cuatro o cinco veces. El *centro motor* de la tiritona se localiza en el hipotálamo posterior dorsomedial. Este centro se activa cuando la temperatura corporal desciende, mientras que un aumento de la temperatura lo inhibe. Las señales procedentes de esta zona no son rítmicas, y no causan una verdadera agitación muscular, sino un incremento generalizado del tono muscular. Esto pone en marcha una oscilación en el reflejo de estiramiento del huso muscular que conduce al temblor de los músculos.

El *punto de ajuste* para el control de la temperatura. El cuerpo mantiene una temperatura central crítica de 37,1 °C. Cuando la temperatura sube o baja de este punto, se inician los mecanismos de pérdida o generación de calor, respectivamente. Esta temperatura crítica se denomina el *punto de ajuste* del sistema de control de temperatura. Todos los mecanismos de control intentan devolver la temperatura corporal a este punto.

■ ALTERACIONES DE LA REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA CORPORAL (p. 999)

La fiebre significa que la temperatura corporal sube por encima de lo normal. Una temperatura elevada puede estar producida por anomalías cerebrales o por sustancias tóxicas que afectan a los centros reguladores de la temperatura. La fiebre es el resultado de una rectificación del punto de ajuste para el control de la temperatura; este reajuste puede estar producido por proteínas, productos de la degradación proteica o toxinas bacterianas (lipopolisacáridos) denominados colectivamente *pirógenos*. Algunos pirógenos actúan directamente sobre el centro de control de la temperatura, pero la mayoría lo hacen indirectamente.

Cuando aparecen bacterias o partículas víricas en el cuerpo, son fagocitadas por los *leucocitos,* los *macrófagos tisulares* y los *grandes linfocitos granulosos citolíticos.* Estas células liberan *interleucina-1* como respuesta a las partículas fagocitadas. La interleucina-1 induce la formación de prostaglandina E_2, que actúa sobre el hipotálamo para inducir la reacción febril. Cuando los fármacos bloquean la formación de prostaglandina, la fiebre desaparece, o al menos se reduce. Este puede ser el mecanismo de acción de la *aspirina* para reducir la

fiebre y explica por qué no reduce la temperatura corporal en una persona normal (una persona normal no tiene concentraciones elevadas de interleucina-1).

Cuando el mecanismo de la interleucina-1 reajusta el control de temperatura, esta se mantiene a un nivel más alto. Al elevar el punto de ajuste, se inducen las sensaciones subjetivas de frío, y los mecanismos nerviosos inician la tiritona y la piloerección. Una vez que el organismo alcanza el nuevo punto de ajuste, la persona deja de tener la sensación de frío y la temperatura se eleva por encima de lo normal. Cuando los pirógenos se eliminan del cuerpo, el punto de ajuste para la temperatura retorna a sus valores normales. En este momento, la temperatura corporal es demasiado caliente; esto induce las sensaciones subjetivas de calor, y los mecanismos nerviosos inician la vasodilatación cutánea y la sudoración.

UNIDAD

XIV

Endocrinología y reproducción

74 Introducción a la endocrinología

75 Hormonas hipofisarias y su control por el hipotálamo

76 Hormonas metabólicas tiroideas

77 Hormonas de la corteza suprarrenal

78 Insulina, glucagón y diabetes mellitus

79 Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y del fosfato, vitamina D, huesos y dientes

80 Funciones reproductoras y hormonales del varón (y función de la glándula pineal)

81 Fisiología femenina antes de la gestación y hormonas femeninas

82 Embarazo y lactancia

83 Fisiología fetal y neonatal

74

Introducción a la endocrinología

COORDINACIÓN DE LAS FUNCIONES CORPORALES POR LOS MENSAJEROS QUÍMICOS (p. 1005)

Los tipos de comunicación intercelular mediante mensajeros químicos en el líquido extracelular son los siguientes:

- *Nervioso.* Se liberan neurotransmisores en las uniones sinápticas, que actúan localmente.
- *Endocrino.* Las hormonas alcanzan el torrente sanguíneo e influyen en la función de células distantes.
- *Neuroendocrino.* Las neuronas secretan sustancias (*neurohormonas*) que acceden a la sangre circulante en influyen en la función de células distantes.
- *Paracrino.* Las células secretan sustancias que pasan al líquido extracelular y afectan a las células vecinas.
- *Autocrino*. Una célula secreta sustancias que afectan a su propio funcionamiento al unirse a receptores de la superficie celular.

MANTENIMIENTO DE LA HOMEOSTASIS Y REGULACIÓN DE LOS PROCESOS CORPORALES

En muchos casos, el control nervioso y endocrino de los procesos corporales se lleva a cabo mediante interacciones entre los dos sistemas. Estos sistemas están ligados por *células neuroendocrinas* situadas en el hipotálamo, cuyos axones terminan en la neurohipófisis y en la eminencia media. Las *neurohormonas* secretadas por estas células neuroendocrinas son la *ADH,* la *oxitocina* y las *hormonas hipofisiotropas* (encargadas de controlar la secreción de las hormonas de la adenohipófisis). Las hormonas y las neurohormonas tienen un papel fundamental en la regulación de casi todos los aspectos funcionales del organismo, como el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo, el equilibrio del agua y los electrólitos, la reproducción y la conducta.

■ ESTRUCTURA QUÍMICA Y SÍNTESIS DE LAS HORMONAS (p. 1006)

Las hormonas se clasifican de acuerdo con su estructura química

Químicamente, las hormonas y las neurohormonas pertenecen a los siguientes tres tipos:

- *Proteínas y péptidos:* En este grupo se encuentran desde péptidos de sólo tres aminoácidos (hormona liberadora de la tirotropina) hasta proteínas de 200 aminoácidos de longitud (hormona de crecimiento y prolactina).
- *Esteroides:* Son derivados del colesterol e incluyen las hormonas corticosuprarrenales (cortisol y aldosterona) y las sexuales (testosterona, estrógenos y progesterona).
- *Derivados del aminoácido tirosina:* En este grupo se incluyen las hormonas de la glándula tiroides (tiroxina y triyodotironina) y de la médula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina).

Síntesis, almacenamiento y secreción de hormonas

Las hormonas proteicas y peptídicas se sintetizan como la mayoría de las proteínas. Las hormonas proteicas o peptídicas se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso al igual que la mayoría de las proteínas. Típicamente, la proteína inicial formada por el retículo endoplásmico es mayor que la hormona activa, y se denomina *preprohormona*. Esta gran proteína se escinde y modifica en el retículo endoplásmico y, posteriormente, se empaquetan en el aparato de Golgi como una *prohormona* de menor tamaño, para ser encapsulada en *gránulos de secreción.* Los gránulos de secreción pueden contener enzimas para seguir modificando la prohormona, y cuando se estimula la célula endocrina, los gránulos de secreción emigran desde el citoplasma a la membrana celular. Las hormonas libres y los fragmentos inactivos se liberan por exocitosis en el líquido extracelular.

Las hormonas esteroideas se sintetizan a partir de colesterol. A diferencia de las hormonas proteicas o peptídicas, las células endocrinas secretoras de esteroides apenas almacenan hormonas. De forma característica, existen grandes reservas de ésteres de colesterol en vacuolas del citoplasma que pueden movilizarse rápidamente para la síntesis de esteroides tras la estimulación de las células correspondientes. Una vez que la hormona esteroidea aparece en el citoplasma, no se almacena, sino que difunde a través de la membrana celular hasta el líquido extracelular. Gran parte del colesterol en las célu-

las productoras de esteroides se extrae del plasma, pero también hay síntesis de colesterol de novo a partir de acetato.

Las hormonas tiroideas y las catecolaminas se sintetizan a partir de tirosina. Al igual que ocurre con las hormonas esteroideas, las hormonas tiroideas no se almacenan en gránulos, y una vez que aparecen en el citoplasma, abandonan la célula por difusión a través de la membrana celular. A diferencia de las hormonas esteroideas, existen grandes depósitos de tiroxina y triyodotironina formando parte de una gran proteína yodada (*tiroglobulina*) que se almacena en grandes folículos de la glándula tiroides.

En comparación, el otro grupo de hormonas derivado de la tirosina, las hormonas de la médula suprarrenal *adrenalina* y *noradrenalina*, se captan en vesículas preformadas donde quedan almacenadas hasta su secreción. De forma similar a las hormonas proteicas almacenadas en gránulos secretores, las catecolaminas se liberan de la médula adrenal por exocitosis.

Control de la secreción hormonal por retroacción

En la mayoría de los casos, la tasa de secreción hormonal está controlada por retroacción. En general, las glándulas endocrinas tienden a secretar un exceso de hormona, que a su vez dirige la actividad de la célula diana. Cuando esta llega a ser hiperactiva, algún factor ejerce una retroacción negativa sobre la glándula para disminuir su tasa de secreción.

■ MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS (p. 1010)

Receptores hormonales y su papel en la acción hormonal

Las hormonas controlan los procesos celulares mediante interacciones con receptores de las células diana; estos receptores se encuentran: 1) en o sobre la superficie de la membrana celular, como en el caso de las hormonas proteicas, las peptídicas y las catecolaminas, y 2) dentro de la célula, ya se a en el citoplasma o en el núcleo, como en las hormonas esteroideas y tiroideas. Los receptores son generalmente específicos para una única hormona. La interacción hormona-receptor está acoplada a un mecanismo generador de señales que produce un cambio en los procesos intracelulares mediante la alteración de la actividad o la concentración de las enzimas, las proteínas transportadoras, etc.

Mediación en las respuestas hormonales

Las respuestas celulares a las hormonas proteicas o peptídicas y a las catecolaminas están mediadas por segundos mensajeros. En el caso de las hormonas proteicas o peptídicas y las catecolaminas que no atraviesan fácilmente la membrana celular, la interacción con el receptor en o dentro de la membrana celular tiene el efecto de generar un segundo mensajero, que a su vez induce los efectos de la hormona. Muchas veces, una *proteína G* en la membrana celular liga los receptores hormonales con los mecanismos de segundo mensajero. Estos son los siguientes:

- *Adenilil ciclasa-AMP cíclico (AMPc):* La interacción hormona-receptor puede etimular (o inhibir) la enzima de membrana adenilil ciclasa. La estimulación de esta enzima produce la síntesis del segundo mensajero AMPc. El AMPc activa la proteína cinasa A, lo que conduce a una serie de fosforilaciones que activan o inactivan las enzimas correspondientes.
- *Fosfolípidos de la membrana celular:* La interacción hormona-receptor activa la enzima de membrana *fosfolipasa C*, que a su vez hace que los fosfolípidos de la membrana celular (especialmente los derivados del *fosfatidilinositol*) se escindan en dos mensajeros: el *diacilglicerol* y el *trifosfato de inositol*. Este último moviliza el calcio de las reservas internas, como el retículo endoplásmico, y el calcio a su vez activa la *proteína cinasa C*. La fosforilación de enzimas por la proteína cinasa C activa y desactiva enzimas que median en las respuestas hormonales. Además, la actividad de la proteína cinasa C se ve reforzada por el segundo mensajero diacilglicerol. Finalmente, el diacilglicerol se hidroliza a *ácido araquidónico*, un precursor de las prostaglandinas, que también influyen en las respuestas hormonales.
- *Calcio-calmodulina:* La interacción hormona-receptor activa los canales de calcio de la membrana plasmática, permitiendo que el calcio entre en las células. El calcio también puede movilizarse a partir de los depósitos intracelulares como el retículo endoplásmico. Los iones calcio se unen a la proteína calmoludina, y este complejo altera la actividad de las enzimas dependientes del calcio, y por tanto, las reacciones intercelulares.

Las hormonas proteicas o peptídicas pueden ejercer acciones independientemente de los segundos mensajeros ligados a la proteína G, y otros mecanismos de segundo mensajero pueden transducir respuestas hormonales. Por ejemplo, el segundo mensajero GMP cíclico interviene en los efectos del péptido matriurético auricular. Además, en el caso de la hormona peptídica insulina, la unión de la hormona con los receptores de la

superficie celular produce la fosforilación de un lugar intracelular del receptor, que a su vez altera la actividad enzimática mediante la fosforilación o desfosforilación de otras proteínas en el interior de la célula.

Las respuestas celulares a las hormonas esteroideas y tiroideas están mediadas por la estimulación de la síntesis proteica. A diferencia de las hormonas proteicas o peptídicas y las catecolaminas, las hormonas esteroideas y tiroideas penetran en la célula y se unen a receptores intracelulares situados en el citoplasma o en el núcleo celulares. La interacción hormona-receptor produce un cambio de conformación del receptor. Esto permite que el complejo hormona-receptor se una a puntos específicos de las cadenas de ADN de los cromosomas, induciendo la activación de genes específicos, la transcripción y la traducción de proteínas esenciales en la respuesta hormonal. Debido a la implicación del mecanismo de transcripción como mediador de la respuesta hormonal, generalmente se necesitan horas para que los efectos biológicos sean evidentes.

■ MEDICIÓN DE LA CONCENTRACIÓN HORMONAL EN LA SANGRE (p. 1014)

La mayoría de las hormonas se encuentran en la sangre en cantidades minúsculas (a menudo en nanogramos o incluso en picogramos por litro). Estas bajas concentraciones de hormonas pueden medirse mediante *radioinmunoanálisis*. El principio del radioinmunoanálisis se basa en la incubación combinada de las siguientes sustancias:

- Una cantidad determinada de anticuerpo específico de la hormona.
- Una cantidad determinada de hormona marcada radiactivamente.
- La muestra de plasma.

Como la cantidad de anticuerpo presente es limitada, la hormona radiactiva y la nativa sin marcar compiten por los sitios de unión del anticuerpo. Las concentraciones elevadas de la hormona nativa desplazarán del anticuerpo más hormona marcada. Al final del período de incubación, se separan las hormonas unidas y las libres, y se determina la cantidad de radiactividad. Cuanto mayor sea la cantidad de hormona nativa en la muestra de plasma, menor será la cantidad de radiactividad en la fracción unida. La cantidad de hormona nativa en la muestra se calcula por comparación con una curva patrón generada por incubación de diferentes cantidades de hormona sin marcar (en vez de la muestra de plasma), con anticuerpo y hormona marcada radiactivamente, tal como se acaba de describir.

Se pueden utilizar otros procedimientos basados en uniones competitivas para medir las concentraciones hormonales en el plasma. Por ejemplo, se pueden usar como proteína de unión receptores tisulares o proteínas plasmáticas.

75

Hormonas hipofisarias y su control por el hipotálamo

LA HIPÓFISIS Y SU RELACIÓN CON EL HIPOTÁLAMO (p. 1017)

El hipotálamo y la hipófisis tienen íntimas relaciones anatómicas y funcionales; a su vez, estas estructuras regulan el funcionamiento de diversas glándulas endocrinas, como el tiroides, las suprarrenales y las gónadas, y tienen un papel importante en la regulación del crecimiento, el metabolismo, la lactancia y el equilibrio hídrico.

La hipófisis se compone de dos partes bien diferenciadas: 1) el *lóbulo anterior o adenohipófisis*, derivado embriológicamente de una invaginación dorsal de la cavidad oral (bolsa de Rathke), y 2) el *lóbulo posterior o neurohipófisis*, que procede de una excrecencia celular del tercer ventrículo cerebral. La hipófisis con el hipotálamo mediante el tallo hipofisario.

Neurohipófisis: Axones y terminales nerviosos para el almacenamiento de las hormonas neurohipofisarias

Las *neuronas magnocelulares*, cuyos cuerpos celulares están situados en los *núcleos paraventriculares* y *supraóptico* del hipotálamo sintetizan dos *hormonas neurohipofisarias*: la *hormona antidiurética (ADH)* y la *oxitocina.* Los gránulos de secreción que contienen estas neurohormonas se transportan desde los cuerpos celulares en el hipotálamo a lo largo de axones por el tallo hipofisario hasta los lugares de almacenamiento en terminales nerviosos de la hipófisis posterior. LA ADH y la oxitocina son liberadas por gránulos secretores en el plexo capilar de la arteria hipofisaria anterior, que constituye el principal aporte sanguíneo de la neurohipófisis.

Adenohipófisis: Células que sintetizan y secretan hormonas adenohipofisarias

Existen cinco tipos celulares en la hipófisis anterior que sintetizan, almacenan y segregan seis hormonas *adenohipofisarias* diferentes, peptídicas o polipeptídicas. Una hormona, la prolactina, actúa sobre las glándulas mamarias; las otras cinco son hormonas *trópicas* que estimulan la secreción hormonal de otras glándulas endocrinas o, en el caso de la hormona de crecimiento (GH) el hígado y otros tejidos. Un tipo celular, las células gonadotropas, segrega dos hormonas, la hormona estimulante de los folículos (FSH) y la hormona luteinizante (LH). El Cuadro a 75-1 presenta las células que producen las hormonas del lóbulo anterior, así como la estructura química y la actividad fisiológica de las hormonas adenohipofisarias.

Hay una semejanza considerable en la estructura química de las *hormonas glucoproteicas:* la *hormona estimulante del tiroides (TSH),* la *FSH* y la *LH*, todas las cuales son secretadas por *células basófilas*. De forma similar, existe semejanza estructural entre la *prolactina* y la *GH*, que son producidas por *células acidófilas.* Las células corticotropas sintetizan una preprohormona que contiene las secuencias de aminoácidos para la *hormona adrenocorticotropa (ACTH)* y las *hormonas estimulantes de los melanocitos (MSH).* En la especie humana, la ACTH se produce en el lóbulo anterior, pero no se secretan cantidades apreciables de MSH. Aunque la administración de MSH en personas produce un oscurecimiento de la piel por aumento de la síntesis del pigmento negro *melanina* parece que los cambios pigmentarios en ciertas enfermedades endocrinas se deben a cambios en la ACTH circulante, ya que la ACTH tiene actividad MSH.

■ EL HIPOTÁLAMO CONTROLA LA SECRECIÓN HIPOFISARIA (p. 1018)

Irrigación sanguínea del lóbulo anterior. El sistema porta hipotalámico-hipofisario

Existe una extensa red de senos capilares que rodean las células del lóbulo anterior; la mayor parte de la sangre que llega a estos senos ha pasado primero a través de otro plexo capilar en el hipotálamo inferior o *eminencia media*. La sangre de este último plexo capilar procede de la arteria hipofisaria superior y fluye a través de *vasos portales hipotalámico-hipofisarios* del tallo hipofisario para bañar las células de la adenohipófisis.

CUADRO 75-1
Células y hormonas de la adenohipófisis

Célula	Hormona	Estructura química	Actividad fisiológica
Corticotropas	Hormona adrenocorticotropa (corticotropina, ACTH)	Cadena simple de 39 aminoácidos	Estimula la producción de glucocorticoides y andrógenos por la corteza suprarrenal; mantiene el tamaño de las zonas fasciculada y reticular de la corteza
Tirotropas	Hormona estimulante del tiroides (tirotropina, TSH)	Glucoproteína de dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (112 aminoácidos)	Estimula la producción de hormonas tiroideas por las células foliculares del tiroides; mantiene el tamaño de las células foliculares
Gonadotropas	Hormona estimulante del folículo (FSH)	Glucoproteína de dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (112 aminoácidos)	Estimula el desarrollo de los folículos ováricos; regula la espermatogénesis en los testículos
Gonadotropas	Hormona luteinizante (LH)	Glucoproteína de dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β	Induce la ovulación y la formación del cuerpo lúteo en el ovario; estimula la producción de estrógenos y progesterona por el ovario y de testosterona en el testículo
Mamotropas, lactotropas	Prolactina (PRL)	Cadena simple de 198 aminoácidos	Estimula la producción de leche
Somatotropas	Hormona de crecimiento (somatotropina, GH)	Cadena simple de 191 aminoácidos	Estimula el crecimiento corporal; estimula la producción de IGF-1; estimula la lipólisis; inhibe la actividad de la insulina sobre el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono

Hormonas hipofisiotrópicas (hormonas liberadoras e inhibidoras). Secreción de hormonas de la hipófisis anterior

Además de las células hipotalámicas neuroendocrinas, que sintetizan hormonas neurohipofisarias, otras neuronas de zonas concretas del hipotálamo producen las *hormonas hipofisiotrópicas (hormonas liberadoras e inhibidoras)*, que controlan la secreción de hormonas del lóbulo anterior. Aunque los axones de las neuronas magnocelulares de los núcleos supraópticos y paraventriculares terminan en el lóbulo posterior, las fibras nerviosas de los cuerpos celulares hipotalámicos que sintetizan las hormonas hipofisiotrópicas conducen a la *eminencia media*. Aquí, las hormonas liberadoras e inhibidoras se depositan en gránulos de secreción de los terminales nerviosos. Al estimular estas neuronas hipotalámicas neuroendocrinas, sus neurohormonas se liberan en el plexo capilar de la eminencia media, fluyen a través de los vasos del sistema porta hipotalámico-hipofisario y llegan a los senos de la glándula adenohipofisaria. Las células del lóbulo anterior responden a las hormonas hipofisiotrópicas aumentando o disminuyendo la síntesis y la secreción de las hormonas adenohipofisarias.

A continuación se señalan consecutivamente las seis hormonas hipofisiotrópicas establecidas. Para la secreción de la mayoría de las hormonas adenohipofisarias, las hormona liberadora son fundamentales, pero el control de la prolactina está a cargo de una hormona inhibidora. Nótese que la secreción de GH está controlada tanto por hormonas liberadoras como inhibidoras, y que una única hormona hipofisiotrópica, la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) estimula a las células gonadotropas para producir tanto FSH como LH. Todas las hormonas hipofisiotrópicas son péptidos, polipéptidos o derivados del aminoácido tirosina. En el Cuadro 75-2 se recoge la estructura de estas hormonas y su acción primaria sobre la hipófisis anterior.

El hipotálamo recibe señales nerviosas de muchas zonas del cerebro. Esta información, relacionada con el bienestar del cuerpo, se integra en el hipotálamo y tiene influencia sobre la función endocrina fundamentalmente a través de la acción de las hormonas hipofisiotrópicas sobre la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior. A su vez, las hormonas trópicas de la hipófisis anterior estimulan la glándulas y tejidos diana. Los cambios resultantes en las hormonas de las glándulas diana y los sustratos metabólicos en la sangre periférica ejercen un control por retroacción negativa sobre la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior a través de un efecto directo sobre las células neurohipofisarias y mediante una acción indirecta a nivel del hipotálamo para alterar la liberación de hormonas hipofisiotrópicas.

CUADRO 75-2
Hormonas hipofisiotrópicas

Hormona	Estructura	Acción primaria sobre la hipófisis anterior
Hormona liberadora de titropina (TRH)	Péptido de 3 aminoácidos	Estimula la secreción de TSH por las tirotropas
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	Cadena simple de 10 aminoácidos	Estimula la secreción de FSH y LH por las gonadotropas
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Cadena simple de 41 aminoácidos	Estimula la secreción de ACTH por las corticotropas
Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH)	Cadena simple de 44 aminoácidos	Estimula la secreción de GH por las somatotropas
Hormona inhibidora de la hormona de crecimiento (somatostatina)	Cadena simple de 14 aminoácidos	Inhibe la secreción de GH por las somatotropas
Factor inhibidor de la prolactina (PIF)	Dopamina	Inhibe la secreción de PRL por las lactotropas

■ FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (p. 1020)

Hormona de crecimiento: Efectos fisiológicos múltiples

A diferencia de otras hormonas hipofisarias, que estimulan glándulas diana específicas, la GH tiene múltiples efectos por todo el organismo:

- *Promueve el crecimiento lineal:* La GH estimula el *cartílago epifisario* de las placas de crecimiento en los huesos largos. Bajo la influencia de la GH, se estimulan los condrocitos de la placa de crecimiento, que proliferan y depositan nuevo cartílago, tras lo cual este se transforma en hueso. Este proceso alarga la diáfisis de los huesos largos. Al final de la adolescencia, cuando ya no queda cartílago epifisario y las diáfisis se fusionan con las epífisis (cierre epifisario), la GH ya no puede hacer que los huesos largos sigan aumentando su longitud. Como la GH también incrementa la actividad de los osteoblastos, la masa ósea total sigue aumentando por acción de la GH después del cierre epifisario.
- *Favorece el depósito de proteínas en los tejidos:* La GH es una hormona proteica *anabólica* y produce un balance positivo de nitrógeno. LA GH incrementa la captación de aminoácidos en la mayoría de las células y la incorporación de los aminoácidos a las proteínas.
- *Aumenta la utilización de grasa como fuente de energía:* La GH induce la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo y la utilización preferente de los ácidos grasos libres como fuente de energía. Esta acción de la GH, junto con sus efectos anabólicos sobre las proteínas, produce un incremento de la masa corporal magra. El efecto lipolítico de la GH requiere varias horas. Al menos parte de este efecto se debe a la acción de la GH para disminuir la captación de glucosa por las células adiposas. Como la GH aumenta la concentración plasmática de ácidos grasos libres y cetoácidos, se dice que es «cetógena».
- *Disminución de la utilización de los hidratos de carbono como fuente de energía:* La GH disminuye la captación y la utilización de glucosa por muchas células sensibles a la insulina, como los tejidos muscular y adiposo. En consecuencia, la concentración sanguínea de glucosa tiende a elevarse y se produce un incremento de la secreción de insulina para compensar la resistencia a la insulina inducida por la GH; por ello, la GH es *diabetogénica*.

Las somatomedinas y los efectos anabólicos de la hormona de crecimiento

Los efectos de la GH sobre el crecimiento lineal y el metabolismo proteico no son directos, sino mediados indirectamente a través de la generación de polipéptidos denominados *somatomedinas* o *factores de crecimiento insulinoides (IGF).* Las somatomedinas son secretadas por el hígado y otros tejidos. La *somatomedina C*, o *IGF-1*, es un péptido circulante de 70 aminoácidos producido por el hígado, que refleja las concentraciones plasmáticas de GH. Sin embargo, los efectos promotores del crecimiento de la GH se deben a las somatomedinas locales y circulantes; en el cartílago y el músculo, las somatomedinas producidas localmente actúan de forma autocrina o paracrina para inducir el crecimiento.

Secreción de la hormona de crecimiento: Estímulos metabólicos

La secreción de GH está influida por hormonas hipotalámicas, liberadora (GHRH) e inhibidora (somatostatina). La regulación por retroacción de la secreción de GH está mediada por la somatomedina C circulante tanto en el hipotálamo como en la hipófisis. Las concentraciones plasmáticas elevadas de somatomedina C disminuyen la secreción de GH al incrementar la secreción de somatostatina por el hipotálamo y actuando directamente sobre la hipófisis para disminuir la capacidad de respuesta a la GHRH.

La secreción de GH es máxima durante la pubertad y disminuye en la época adulta. Esta puede ser la causa para la disminución de masa magra y el incremento de la masa adiposa característicos de la senectud. Hay tres categorías generales de estímulos que aumentan la secreción de GH:

- *Inanición, déficit grave de proteínas* u otro estado en los que se produce una caída grave en las concentraciones plasmáticas de sustratos metabólicos como la glucosa y los ácidos grasos libres.
- *Mayores niveles plasmáticos de aminoácidos,* como sucede tras una comida con abundantes proteínas.
- *El ejercicio o los estímulos estresantes*, como el dolor o la fiebre.

Claramente, el aumento de la GH durante la inanición es beneficioso ya que la GH incrementa la lipólisis y disminuye la utilización periférica de glucosa. Tras una comida con abundantes proteínas, las mayores concentraciones plasmáticas de GH favorecerían la utilización de los aminoácidos para la síntesis de proteínas.

Anomalías de la secreción de hormona de crecimiento y su influencia sobre el sistema esquelético

La importancia de la GH en el crecimiento lineal se refleja en los estados clínicos asociados a una deficiencia o un exceso en la secreción de GH antes del cierre epifisario. Cuando la secreción hipofisaria de GH es deficiente, se produce una estatura baja (*enanismo*). En comparación, los niños crecen en exceso (*gigantismo*) cuando existen tumores en las somatotropas de la hipófisis anterior, que producen grandes cantidades de GH. Cuando un tumor hipofisario secreta GH tras el cierre epifisario, se produce la forma adulta de la enfermedad, denominada *acromegalia.* El crecimiento en longitud es normal, pero se produce un agrandamiento de manos y pies, protrusión de la mandíbula inferior (prognatismo) y crecimiento excesivo de los huesos faciales. Además, casi todos los órganos internos aumentan de tamaño. Los efectos opuestos a la insulina de la GH pueden en último caso conducir a una diabetes mellitus en estados de exceso crónico de GH.

■ LA NEUROHIPÓFISIS Y SU RELACIÓN CON EL HIPOTÁLAMO (p. 1027)

Las *hormonas neurohipofisarias ADH* y *oxitocina* se sintetizan en forma de preprohormonas en los cuerpos celulares de *neuronas magnocelulares* situadas en los *núcleos supraópticos* y *paraventriculares* y se transportan en gránulos secretores a lo largo de axones hasta los terminales nerviosos en la neurohipófisis. La ADH se sintetiza fundamentalmente en el núcleo supraóptico, y la oxitocina en el paraventricular, aunque cada uno de estos núcleos puede producir también, además de su hormona, un pequeña cantidad de la otra. Los gránulos de secreción con ADH u oxitocina también contienen una proteína adicional, la *neurofisina*, que forma parte de la preprohormona. Cuando un impulso nervioso baja desde el cuerpo celular de una neurona magnocelular por el axón hasta su terminal nervioso, la neurohormona y la correspondiente neurofisina se liberan en los capilares sanguíneos como polipéptidos independientes. La ADH y la oxitocina son nonapéptidos con una estructura química similar, que solamente difiere en los aminoácidos de las posiciones 3 y 8.

Funciones fisiológicas de la hormona antidiurética

La ADH regula la osmolalidad de los líquidos corporales mediante la alteración de la excreción renal de agua. La

ADH tiene un importante papel en la regulación de la osmolalidad del plasma. Como ya se vio en el Capítulo 28, en ausencia de ADH, los túbulos y conductos colectores son impermeables al agua, lo que impide una reabsorción significativa de agua en esta parte de la nefrona. Esto produce un gran volumen de orina diluida y una pérdida neta de agua; en consecuencia, la osmolalidad de los líquidos corporales aumenta. Por el contrario, cuando una aumento de la ADH activa los *receptores* V_2 en la parte basolateral de los túbulos mediante el sistema de segundo mensajero del *AMP cíclico*, se insertan en la membrana celular apical unas vesículas citoplásmicas con poros hidropermeables. Esto aumenta la permeabilidad de los túbulos al agua; por tanto, el agua pasa por ósmosis desde el líquido tubular al capilar peritubular. En los conductos colectores, la orina se concentra y su volumen disminuye. El resultado es la retención de agua con exceso de solutos, y la osmolalidad de los líquidos del organismo disminuye.

De acuerdo con su función reguladora de la presión osmótica del plasma, la secreción de ADH es sensible a pequeños cambios de la osmolalidad del plasma (aproximadamente del 1 %). Cuando la osmolalidad plasmática sube por encima de lo normal, la tasa de descarga de las neuronas productoras de ADH en los núcleos supraóptico y paraventricular aumenta, y la hipófisis posterior secreta ADH en la circulación sistémica. La ADH circulante aumenta la permeabilidad de los conductos colectores al agua, lo que finalmente hace descender la osmolalidad del plasma a niveles normales. Los cambios opuestos en la descarga neuronal y la secreción de ADH se producen cuando la osmolalidad desciende. La secreción de ADH está regulada por *osmorreceptores* en el hipotálamo anterior que envían señales nerviosas a los núcleos supraópticos y paraventriculares. Los osmorreceptores se encuentran fuera de la barrera hemoencefálica, y parecen situarse en los *órganos circumventriculares*, principalmente en el órgano vasculoso de la pared anteroventral del tercer ventrículo. Los mismos osmorreceptores pueden también mediar en la respuesta inductora de la sed ante un aumento de la osmolalidad del plasma.

La secreción de ADH está influida por muchos factores. Además de un incremento en la osmolalidad plasmática, los estímulos que aumentan la secreción de ADH son la hipovolemia, la hipotensión, las náuseas, el dolor y el estrés, además de diversos fármacos como la morfina, la nicotina y los barbitúricos. Los factores que disminuyen la secreción de ADH son la hipervolemia, la hipertensión y el alcohol. La influencia de estos factores en las neuronas de los núcleos supraópticos y paraventriculares que producen ADH puede tener un efecto sobre la regulación de la osmolalidad corporal. Por ejemplo, en estados hipovolémicos, la osmolalidad plasmáti-

ca puede descender por unas concentraciones elevadas de ADH en el plasma.

La ADH contribuye al mantenimiento de la presión sanguínea durante la hipovolemia. La estimulación de la secreción de ADH por la hipovolemia, la hipotensión o ambas se lleva a cabo por reflejos iniciados por receptores tanto en las regiones circulatorias de alta presión como en las de baja presión. Los receptores de alta presión se encuentran en el seno carotídeo y el arco aórtico; los de baja presión se localizan en la circulación cardiopulmonar, especialmente en las aurículas. Aunque al menos hace falta una disminución del 5 % del volumen sanguíneo para que la secreción de ADH aumente por este mecanismo reflejo, unos mayores grados de hipovolemia e hipotensión pueden producir incrementos muy grandes en la concentración de ADH en el plasma, muy por encima de lo necesario para conseguir una antidiuresis máxima. Cuando se producen estas concentraciones de ADH en el plasma inusualmente altas, como durante una hemorragia hipotensa, la ADH contrae la musculatura vascular lisa y ayuda a devolver la presión sanguínea a sus valores normales. Esta acción de la ADH es el resultado de la unión peptídica a los *receptores* V_1 vasculares en la musculatura lisa de las arteriolas. La vasoconstricción inducida por la ADH está mediada por los segundos mensajeros generados *calcio* y *fosfolipasa C*.

Funciones fisiológicas de la hormona oxitocina

La oxitocina tiene un importante papel en la lactancia al producir la expulsión de la leche. La oxitocina produce la contracción de las *células mioepiteliales* de los alvéolos de las glándulas mamarias; esto fuerza la leche hacia los conductos de forma que el niño pueda succionarla. El reflejo de *expulsión de leche* se inicia por receptores en el pezón. La succión produce una estimulación refleja de células neuroendocrinas que contienen oxitocina en los núcleos supraópticos y paraventriculares y la secreción de oxitocina en la hipófisis posterior. La oxitocina circulante induce la contracción de las células mioepiteliales que inician la expulsión de leche.

La oxitocina contribuye al parto. La oxitocina también produce la contracción de la musculatura lisa del útero; la sensibilidad de esta respuesta está reforzada por las concentraciones plasmáticas de estrógenos, que aumentan a lo largo del embarazo. Durante el parto, el descenso del feto por el canal del parto estimula unos receptores en el cuello uterino, que envían señales a los núcleos supraópticos y paraventriculares, produciendo la secreción de oxitocina. A su vez, esta secreción contribuye al parto al inducir la contracción del útero.

76

Hormonas metabólicas tiroideas

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LAS HORMONAS METABÓLICAS TIROIDEAS (p. 1031)

La glándula tiroides está compuesta por un gran número de *folículos*. Cada folículo está revestido por una única capa de células y relleno de un material proteináceo llamado *coloide* El principal elemento del coloide es una glucoproteína grande, la *tiroglobulina* cuya molécula contiene las hormonas tiroideas. Se requieren los siguientes pasos para la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas en la sangre:

- *Atrapamiento de yoduro (bomba de yoduro):* El yodo es esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas. El yodo se ingiere en forma de yoduros y se absorbe en el tubo digestivo. La mayoría de los yoduros ingeridos se excreta con rapidez por vía renal; gran parte del resto se retiene y se concentra por la glándula tiroides. Para ello, las células foliculares del tiroides transportan yoduro activamente desde la sangre hasta los folículos a través de su membrana basal. En una glándula tiroides normal, la bomba de yoduro lo concentra hasta 30 veces su concentración sanguínea. Varios aniones, como el tiocianato o el perclorato, hacen disminuir el transporte de yoduro por inhibición competitiva. Como disminuyen la síntesis de las hormonas tiroideas, estos compuestos pueden utilizarse en el tratamiento del hipertiroidismo.
- *Oxidación del ion yoduro:* Una vez en la glándula tiroides el yoduro se oxida rápidamente hasta yodo por la *peroxidasa tiroidea*; esto tiene lugar en la membrana apical de las células foliculares.
- *Síntesis de tiroglobulina:* Las células foliculares sintetizan esta glucoproteína y la secretan en el coloide mediante exocitosis de gránulos de secreción que también contienen *peroxidasa tiroidea*. Cada molécula de tiroglobulina contiene entre 25 y 30 moléculas de tirosina.
- *Yodación (organificación) y acoplamiento:* Una vez oxidado el yoduro a yodo, se une rápidamente a la posición 3 de las moléculas de tirosina de la tiroglobulina para producir *monoyodotirosina (MIT).* La MIT se yoda después en la posición 5 para formar *diyodotirosina (DIT).* A continuación, dos moléculas de DIT se acoplan para formar *tiroxina* (T_4),

que es el principal producto de la reacción de acoplamiento, o bien se acoplan una MIT con una DIT, para constituir *triyodotironina (T_3)*. Se forma una pequeña cantidad de T_3 inversa por condensación de DIT con MIT. Estas reacciones están catalizadas por la *peroxidasa tiroidea* y se bloquean por los fármacos antitiroideos como el propiltiouracilo. Aproximadamente dos tercios de los compuestos yodados contenidos en la tiroglobulina son MIT o DIT; la mayor parte del resto son las hormonas activas T_3 y, especialmente, T_4. La tiroglobulina se almacena en la luz del folículo como coloide hasta que la glándula se estimula para secretar las hormonas tiroideas.

- *Proteolisis, desyodación y secreción:* La liberación de T_3 y T_4 en la sangre precisa de la proteolisis de la tiroglobulina. En la superficie apical de las células foliculares, se capta coloide de la luz de los folículos por endocitosis. Las vesículas de coloide migran desde la superficie apical hasta la membrana basal de la célula y se fusionan con *lisosomas*. Las *proteasas* lisosómicas liberan T_3 y T_4, que abandonan la célula. Las MIT y DIT libres no se secretan en la sangre sino que son desyodadas dentro de la célula folicular por la enzima *desyodasa*; el yodo libre se reutiliza en la glándula para la síntesis de hormonas. Más del 90 % de las hormonas tiroideas liberadas por la glándula es T_4. El resto de la secreción es T_3, con muy pequeñas cantidades del compuesto inactivo T_3 inversa.

Transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas están fuertemente unidas a proteínas plasmáticas. Cuando acceden a la sangre, tanto la T_3 como la T_4 se unen fuertemente a proteínas plasmáticas, especialmente la *globulina fijadora de la tiroxina (TBG),* pero también a otras proteínas plasmáticas como la *albúmina* y la *prealbúmina fijadora de la tiroxina.* Aproximadamente el 99.9 % de la T_4 está unido a las proteínas plasmáticas, y menos del 0.1 % es hormona libre. La unión de la T_3 a las proteínas plasmáticas es menor que en el caso de la T_4, pero también menos del 1 % es hormona libre. En el caso de las hormonas tiroideas, los tejidos incorporan la hormona libre en los que ejerce sus efectos biológicos y es metabolizada. Como resultado del alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, las vidas medias de la T_4 y la T_3 son muy largas (7 y 1 día, respectivamente).

Las alteraciones de las concentraciones plasmáticas de TBG no tienen influencia sobre la concentración de hormona tiroidea libre. Las reducciones (p. ej., durante las enfermedades renales y hepáticas) y los aumentos (p. ej., durante la administración de estrógenos o el embarazo) de las concentraciones plasmáticas de TBG disminuyen e incrementan, respectivamente la cantidad total de hormonas tiroideas en el plasma, pero solo producen un cambio transitorio de la con-

centración de hormonas libres. Esto se debe al control por retroacción negativa de las hormonas libres sobre la secreción hipofisaria de TSH. Por ejemplo, durante el embarazo, una caída de la concentración de hormonas tiroideas libres inducida por unas concentraciones mayores de TBG plasmática produce una elevación compensatoria en la secreción de TSH. En consecuencia, la concentración total de hormonas tiroideas en el plasma aumenta, pero las concentraciones de hormona libre son normales.

La mayor parte de la T_4 secretada por la glándula tiroides se metaboliza a T_3. Aunque la hormona tiroidea secretada y circulante es predominantemente T_4, grandes cantidades de esta hormona son desyodadas en las posiciones 5 o 5′ en los tejidos periféricos para producir T_3 y T_3 inversa. De hecho, la mayor parte de la T_3 y T_3 inversa del plasma proceden de T_4 desyodada en los tejidos periféricos y no de la secreción tiroidea. Como la mayoría de la T_4 que entra en las células se convierte en T_3 (y T_3 inversa), y como la T_3 en las células tiene una mayor afinidad por los receptores de hormonas tiroideas en el núcleo que la T_4, se ha considerado la T_4 como una prohormona de la T_3.

■

FUNCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN LOS TEJIDOS (p. 1034)

Las hormonas tiroideas y la transcripción de muchos genes

Una vez que las hormonas tiroideas entran en la célula y se unen a receptores en el núcleo, el complejo hormona-receptor se une al ADN y estimula (o inhibe) la transcripción de un gran número de genes. Esto conduce a la síntesis de numerosas enzimas que alteran el funcionamiento celular. Las acciones de la T_3 se producen con mayor rapidez e intensidad que las de la T_4 porque la T_3 se une con menos fuerza a las proteínas plasmáticas y tiene una mayor afinidad por los receptores nucleares. Como las hormonas tiroideas actúan fundamentalmente influyendo en la transcripción, se produce un retraso de varias horas antes de que los efectos hormonales se hagan evidentes; estos efectos pueden durar varios días.

Efecto fisiológico de las hormonas tiroideas: actividad metabólica celular

En la mayoría de los tejidos, las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno y la producción de calor. Las mitocondrias aumentan de número y de tamaño, se incrementa la superficie de las membranas mitocondriales, y se eleva la actividad de las enzimas respiratorias clave. Por el momento no se puede dar una explicación completa de los mecanismo celu-

lares responsables de un mayor consumo de oxígeno. Como las hormonas tiroideas aumentan la actividad de la enzima *Na,K-ATPasa* unida a la membrana, el mayor consumo de ATP asociado a un mayor transporte de sodio se cree que contribuye al aumento de la actividad metabólica inducido por las hormonas tiroideas.

Efectos fisiológicos específicos de las hormonas tiroideas

Muchos de los efectos de las hormonas tiroideas son consecuencia de una mayor actividad metabólica. Las hormonas tiroideas son responsables de las siguientes funciones:

- *Mayor termogénesis y sudoración:* El flujo sanguíneo cutáneo se incrementa debido a la necesidad de eliminar calor.
- *Mayor frecuencia y profundidad de la respiración* debido a la necesidad de oxígeno.
- *Aumento del gasto cardíaco*, porque un incremento metabólico y de la utilización del oxígeno por los tejidos producen una vasodilatación local. Un mayor gasto cardíaco se asocia con un aumento de la fuerza y la frecuencia cardíacas, en parte porque las hormonas tiroideas tienen efectos directos e indirectos sobre el corazón para elevar la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción.
- *Aumento de la presión sistólica pero no de la presión arterial media:* Debido al mayor gasto cardíaco y a la reducida resistencia vascular periférica, la presión arterial sistólica se eleva y la presión arterial diastólica desciende, pero generalmente sin que se altere la presión arterial media.
- *Mayor utilización de sustratos para la obtención de energía:* Una mayor tasa metabólica depende de la oxidación de sustratos metabólicos. Las hormonas tiroideas incrementan la utilización de hidratos de carbono, grasas y proteínas para la obtención de energía. Si la ingesta no aumenta lo suficiente, se produce un gasto de las grasas y proteínas corporales, con pérdida de peso. Aunque las hormonas tiroideas promueven la lipólisis de los triglicéridos y el incremento de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, también disminuyen las concentraciones circulantes de colesterol; este efecto se debe a una mayor formación de receptores de lipoproteínas de baja densidad en el hígado, lo que trae consigo una mayor eliminación de colesterol de la circulación. Como las hormonas tiroideas aumentan la velocidad de las reacciones metabólicas, la necesidad de vitaminas es mayor, y un exceso de hormonas tiroideas puede producir una deficiencia vitamínica.

Las hormonas tiroideas son esenciales para un crecimiento y desarrollo normales. Las hormonas tiroideas son esenciales para muchos aspectos del crecimiento y el desarrollo; tienen un importante papel en el desarrollo del sistema

esquelético, los dientes, la epidermis y el sistema nervioso central. En los niños hipotiroideos, la tasa de crecimiento se reduce grandemente. Un efecto muy importante de las hormonas tiroideas es la inducción del crecimiento y el desarrollo del sistema nervioso central en el útero durante los primeros años de vida postnatal. Si en este tiempo hay un déficit de hormonas tiroideas, puede producirse un daño cerebral irreversible.

Las hormonas tiroideas tienen efectos excitadores sobre el sistema nervioso. Las hormonas tiroideas refuerzan la vigilia, la alerta y la rapidez de respuesta ante diversos estímulos, e incrementan la velocidad y la amplitud de reflejos nerviosos periféricos; también mejoran la memoria y la capacidad de aprendizaje.

■ REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS (p. 1037)

Hormona estimulante del tiroides: Controlador primario de la secreción de hormonas tiroideas

Para mantener unos niveles normales de actividad metabólica del organismo, las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas libres deben regularse. La secreción de hormonas tiroideas está regulada primeramente por las concentraciones plasmáticas de la *hormona estimulante del tiroides (tirotropina o TSH)*. La secreción de TSH por la hipófisis se ve incrementada por una hormona hipofisiotrópica, la *hormona liberadora de tirotropina (TRH),* y es inhibida mediante retroacción negativa por la T_4 y la T_3 circulantes. Aunque se produce cierta retroacción en el hipotálamo mediante la secreción de TRH, la retroacción fundamental tiene lugar en la hipófisis. Como la T_4 se desyoda a T_3 en la hipófisis, la T_3 parece ser el efector final que media en la retroacción negativa.

La TSH induce la síntesis y la secreción de las hormonas tiroideas. La unión de la TSH a sus receptores en la membrana celular de la glándula tiroides activa la *adenilil ciclasa* de forma que el *AMP cíclico* media en al menos algunos efectos de la TSH. Un efecto inmediato de la TSH es inducir la endocitosis de coloide, la proteolisis de tiroglobulina y la liberación de T_4 y T_3 en la circulación. Además, la TSH estimula las etapas de síntesis de las hormonas tiroideas, incluyendo la captación de yodo, la yodación y el acoplamiento para formar las hormonas tiroideas.

La TSH tiene efectos crónicos que inducen el crecimiento de la glándulas tiroides. Los efectos crónicos de la TSH incluyen un aumento del flujo sanguíneo en la glándula tiroides y la inducción de la hipertrofia y la hiperplasia de las células foliculares. Bajo una estimulación prolongada con TSH, la glándula tiroides crece y aparece el *bocio*. En ausencia de TSH, se produce una atrofia marcada de la glándula.

■ ENFERMEDADES DEL TIROIDES (p. 1040)

La enfermedad de Graves es la forma más común de hipertiroidismo. La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmunitaria en la cual se forman anticuerpos, las *inmunoglobulinas tiroestimulantes (TSI)*, contra el receptor de TSH del tiroides, que se unen a él y emulan la acción de la TSH. Esto conduce al bocio y a la secreción de grandes cantidades de hormonas tiroideas. Como resultado, se producen varios cambios predecibles: 1) incremento de la tasa metabólica; 2) intolerancia al calor y sudoración; 3) aumento del apetito pero pérdida de peso; 4) palpitaciones y taquicardia; 5) nerviosismo e inestabilidad emocional; 6) debilidad muscular, y 7) cansancio pero incapacidad de dormir.

Muchos pacientes con la enfermedad de Graves presentan protrusión de los globos oculares, o *exoftalmos*. Esto se debe a cambios degenerativos en los músculos extraoculares como resultado de la reacción autoinmunitaria. La secreción de la TSH por la hipófisis se ve disminuida en la enfermedad de Graves por la retroacción que ejercen las concentraciones plasmáticas elevadas de hormonas tiroideas.

Muchos efectos del hipotiroidismo son opuestos a los del hipertiroidismo. El hipotiroidismo puede tener varias causas, pero a menudo es el resultado de la destrucción autoinmunitaria de la glándula tiroides. Los síntomas son, en general, opuestos a los del hipertiroidismo: 1) reducción de la tasa metabólica; 2) intolerancia al frío y reducción de la sudoración; 3) ganancia de peso sin una mayor ingesta calórica; 4) palpitaciones y taquicardia; 5) ralentización de movimientos, del habla y del razonamiento, y 6) letargo y somnolencia. Existe una acumulación de mucopolisacáridos en los espacios intersticiales, que da lugar a un edema sin fóvea. El aspecto edematoso de la piel se conoce como *mixedema* un término sinónimo del hipotiroidismo adulto. Si existe un hipotiroidismo grave en el útero o en la infancia, se produce un retraso mental irreversible, con falta de crecimiento; este estado se denomina *cretinismo*. Si el eje hipotálamo-hipofisario es normal, el hipotiroidismo se asocia con unas concentraciones plasmáticas mayores de TSH debidas al mecanismo de retroacción.

El hipotiroidismo también está asociado al *bocio*. En ciertas regiones del mundo, la alimentación es deficiente en yodo, de forma que disminuye la secreción de hormonas tiroideas. Muchas personas de lugares determinados tienen tiroides agrandados, o *bocio endémico*, porque concentraciones plasmáticas elevadas de TSH estimulan la glándula. La costumbre de añadir yodo a la sal de mesa ha hecho descender la incidencia del bocio endémico en muchas partes del mundo.

77

Hormonas de la corteza suprarrenal

Cada una de las dos glándulas suprarrenales se compone de dos porciones diferentes: 1) una *médula suprarrenal,* interna, relacionada funcionalmente con el sistema nervioso simpático y que secreta principalmente *adrenalina* y algo de *noradrenalina*, y 2) una *corteza suprarrenal,* externa, que constituye la mayor parte de la glándula y que segrega *corticosteroides*. Los corticosteroides segregados por la corteza suprarrenal son los siguientes:

- *Mineralocorticoides.* Esteroides de 21 carbonos con importantes efectos sobre el equilibrio del sodio y del potasio.
- *Glucocorticoides.* Esteroides de 21 carbonos que influyen en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas.
- *Hormonas sexuales.* Esteroides de 19 carbonos que son fundamentalmente *andrógenos débiles* y que contribuyen a los caracteres sexuales secundarios.

La secreción de los mineralocorticoides y los glucocorticoides es esencial para la vida. Normalmente, la corteza suprarrenal produce solamente pequeñas cantidades de hormonas sexuales, con reducidos efectos sobre la función reproductora.

■ QUÍMICA DE LA SECRECIÓN CORTICOSUPRARRENAL (p. 1045)

La corteza suprarrenal está formada por tres capas diferentes: la zona glomerular, la zona fascicular y la zona reticular.

- *La zona glomerular*, o zona externa, es relativamente delgada; es la única que contiene la enzima *aldosterona sintasa* (Fig. 77-1). Su principal producto de secreción es el mineralocorticoide fundamental *aldosterona*. Los controladores primarios de la secreción de aldosterona son la *angiotensina II* y el *potasio*. El aumento crónico de la concentración de angiotensina II en el plasma, como sucede durante la hipocalcemia, produce hipertrofia e hiperplasia solamente de las células de la zona glomerular. Como la zona glomerular ca-

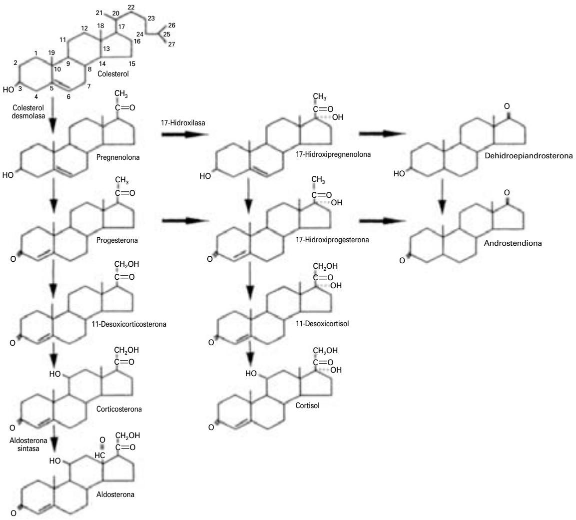


Figura 77-1. Síntesis de hormonas en la corteza suprarrenal.

rece de la enzima *17-hidroxilasa* (véase Fig. 77-1), no puede sintetizar ni cortisol ni hormonas sexuales.

- *La zona fascicular,* o zona media, es la más amplia; produce los glucocorticoides *cortisol* (el principal glucocorticoide) y *corticosterona.* Esta zona también secreta pequeñas cantidades de hormonas sexuales. El controlador principal de la secreción de cortisol es la *hormona adrenocorticotropa (corticotropina o ACTH).*
- *La zona reticular*, o zona profunda, secreta hormonas sexuales y algunos glucocorticoides; al igual que la zona fascicular, su actividad está regulada por la ACTH. Un exceso crónico de ACTH produce hipertrofia e hiperplasia de las dos zonas internas de la corteza suprarrenal. Los andrógenos suprarrenales más importantes son la *deshidroepiandrosterona (DHEA)* y la *androstendiona.*

Las hormonas corticosuprarrenales se sintetizan a partir del colesterol. La mayor parte del colesterol de las células corticosuprarrenales procede de la circulación, y se esterifica y almacena en gotas lipídicas. El paso que limita la síntesis de las hormonas corticosuprarrenales es la escisión de la cadena lateral del colesterol para formar *pregnenolona* (véase la Figura 77-1). Esta etapa supone el paso del colesterol a la membrana mitocondrial interna y la escisión enzimática del colesterol (por la *colesterol desmolasa*) de una unidad de seis carbonos para formar pregnenolona. En las tres zonas de la corteza suprarrenal, esta etapa inicial en la biosíntesis de este-

roides está estimulada por los factores de control de los principales productos hormonales (aldosterona y cortisol). La conversión del colesterol en pregnenolona y todos los pasos subsiguientes en la síntesis de las hormonas corticosuprarrenales tienen lugar en el *retículo endoplásmico* o en las *mitocondrias*. No todos los compuestos que aparecen en la Figura 77-1 se producen en las tres zonas de la corteza suprarrenal.

Las hormonas corticosuprarrenales se unen a proteínas plasmáticas. Aproximadamente del 90 al 95 % del cortisol en el plasma está unido a proteínas plasmáticas, especialmente a la *transcortina* o *globulina fijadora del cortisol (CBG)*. Como resultado de esta unión tan fuerte a las proteínas del plasma, el cortisol tiene una semivida relativamente larga, de 60 a 90 minutos. La corticosterona se une a las proteínas plasmáticas en menor grado, que el cortisol, y presenta una semivida de 50 minutos. La aldosterona se una a las proteínas plasmáticas en proporciones aún menores, y consiguientemente, su semivida es de 20 minutos, aproximadamente.

Las hormonas corticosuprarrenales se metabolizan en el hígado. El cortisol y la aldosterona son metabolizados a varios compuestos en el hígado y posteriormente se conjugan para formar *ácido glucurónico*. Estos conjugados inactivos se disuelven libremente en el plasma, sin unirse a las proteínas plasmáticas. Una vez liberados en la circulación se excretan con facilidad en la orina. La tasa de inactivación de las hormonas corticosuprarrenales se ve reducida en casos de enfermedades hepáticas.

■ FUNCIONES DE LOS MINERALOCORTICOIDES-ALDOSTERONA (p. 1048)

La aldosterona es el principal mineralocorticoide secretado por la corteza suprarrenal. La aldosterona ejerce casi el 90 % de la actividad mineralocorticoide de las secreciones corticosuprarrenales. La mayor parte del resto de la actividad mineralocorticoide puede atribuirse a: 1) la *desoxicorticosterona,* que tiene aproximadamente un 3 % de la actividad de la aldosterona y se secreta a una velocidad semejante, y 2) el *cortisol*, un glucocorticoide con una débil actividad mineralocorticoide, cuyas concentraciones plasmáticas son más de 1000 veces mayores que las de la aldosterona. Se ha demostrado con estudios *in vitro* que el *cortisol* se une muy bien a los receptores de mineralocorticoides. Los riñones contienen la enzima *11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa*, que convierte el cortisol en cortisona, la cual no se une tan ávidamente a los receptores mineralocorticoides. En consecuencia, el cortisol no ejerce normalmente efectos mineralocorticoides significativos in vivo. Pero en condiciones de ausencia congénita o inhibición de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (p. ej. con una in-

gestión excesiva de regaliz), el cortisol puede tener importantes efectos mineralocorticoides.

La aldosterona incrementa la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. La aldosterona y otros mineralocorticoides actúan sobre la nefrona distal, especialmente sobre las *células principales de los túbulos colectores*, para incrementar la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. Estos efectos se producen tras la unión de la aldosterona a receptores intracelulares y la subsiguiente síntesis de proteínas, como la *ATPasa de sodio-potasio* en la *membrana basolateral* y las *proteínas de los canales de sodio-potasio* en la *membrana apical*. Debido a la mayor actividad de la ATPasa de sodio-potasio, el sodio se bombea desde las células tubulares a la sangre y se intercambia por potasio. El potasio difunde entonces en la orina tubular. Conforme el sodio se reabsorbe por la influencia de la aldosterona se refuerza la secreción tubular de iones hidrógeno y potasio. Como se necesita la síntesis proteica para mediar en la actividad tubular de la aldosterona, se produce un retardo de unos 60 minutos entre la exposición a la aldosterona y el comienzo de sus efectos.

La aldosterona afecta al transporte de electrólitos en otros órganos además de los riñones. La aldosterona se une a los receptores de los mineralocorticoides en las células epiteliales distintas a las renales. La aldosterona incrementa la reabsorción de sodio en el colon y favorece la excreción de potasio en las heces. De forma parecida, la aldosterona tiene efectos sobre las glándulas sudoríparas y salivales para disminuir la proporción de sodio y potasio en sus secreciones respectivas.

Regulación de la secreción de aldosterona: Angiotensina II y potasio

La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona. La *angiotensina II* estimula directamente a las células de la *zona glomerular* para secretar aldosterona. Este efecto de la angiotensina II se produce a través de incrementos en las concentraciones celulares de *calcio* y *fosfatidilinositol*. Estos segundos mensajeros activan la *proteína cinasa C,* que a su vez estimula los pasos iniciales *(colesterol desmolasa)* y finales *(aldosterona sintasa)* en la biosíntesis de la aldosterona.

El control de la secreción de aldosterona por la angiotensina II está estrechamente ligado a la regulación del volumen de líquido extracelular y la presión arterial (véase el Capítulo 29). En condiciones de hipovolemia e hipotensión se activa el sistema renina-angiotensina, y las concentraciones plasmáticas elevadas de angiotensina II estimulan la secreción de aldosterona. A su vez, la aldosterona incrementa la reabsorción de sodio en la nefrona distal; como la retención de líquidos devuelve los volúmenes de líquidos corporales y la presión arterial a los niveles normales, el estímulo para la activación del

sistema renina-angiotensina desaparece y la secreción de aldosterona cae hasta los niveles basales. De acuerdo con todo ello, la actividad del sistema renina-angiotensina está relacionada inversamente con la ingesta de sodio en la alimentación.

El potasio estimula la secreción de aldosterona. Las células de la zona glomerular son sensibles a pequeños cambios de la concentración de potasio plasmático. Un aumento de esta concentración induce la secreción de aldosterona mediante la despolarización de la membrana celular, la apertura de los *canales de calcio* y el incremento de la concentración intracelular de calcio. Para responder a todo ello, la secreción de aldosterona crece como resultado de la estimulación de los mismos pasos iniciales y finales afectados por la angiotensina II (véase la discusión previa).

La aldosterona tiene un papel fundamental en la eliminación del potasio ingerido y en la regulación por retroacción de la concentración de potasio plasmático (véase el Capítulo 29). El aumento de la concentración de potasio en el plasma incrementa la secreción de aldosterona, lo que a su vez estimula la secreción tubular de potasio. Conforme las concentraciones de potasio descienden hasta valores normales, se va eliminando el estímulo de la secreción de aldosterona. Cuando la concentración de potasio plasmático disminuye, esta secuencia se produce en sentido opuesto.

La ACTH tiene un papel permisivo en la regulación de la secreción de aldosterona. Mientras que las concentraciones de ACTH plasmáticas son normales, se mantiene la capacidad de respuesta de la zona glomerular a sus principales controladores, la angiotensina II y el potasio. Por el contrario, si existe una deficiencia crónica de ACTH, disminuye la respuesta de la aldosterona a la angiotensina II y al potasio. Unas concentraciones elevadas de ACTH, que se producen de forma aguda durante el estrés, estimulan la secreción de aldosterona, pero en estados de exceso crónico de ACTH (p. ej., en el síndrome de Cushing) no se mantiene el hiperaldosteronismo.

■ FUNCIONES DE LOS GLUCOCORTICOIDES (p. 1052)

El cortisol es el principal glucocorticoide secretado por la corteza suprarrenal. Más del 95 % de la actividad glucocorticoide de las hormonas corticosuprarrenales puede atribuirse al cortisol; la mayor parte del resto se debe a la corticosterona. El cortisol realiza la mayoría de sus funciones mediante la unión con receptores intracelulares en los tejidos diana e induciendo (o reprimiendo) la transcripción génica; el resultado es la síntesis de enzimas que alteran la función celular.

El cortisol tiene amplios efectos sobre el metabolismo. En la insuficiencia suprarrenal se producen grandes alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. Algunos de los efectos del cortisol son permisi-

vos en el sentido de que el cortisol no inicia los cambios, pero su presencia con concentraciones plasmáticas normales permite que se produzcan ciertos procesos metabólicos. El cortisol ejerce los siguientes efectos sobre el metabolismo:

- *Disminuye los depósitos de proteínas en los tejidos extrahepáticos.* En el músculo y otros tejidos extrahepáticos, el cortisol reduce la captación de aminoácidos e inhibe la síntesis proteica; al mismo tiempo, activa la degradación de proteínas. Como resultado de estos *efectos catabólicos y antianabólicos* del cortisol, los aminoácidos tienden a acumularse en la sangre y son captados por el hígado, en el que se transforman en glucosa y proteínas, incluidas las enzimas de la gluconeogénesis.
- *Tiende a aumentar la concentración sanguínea de glucosa de dos formas.* En primer lugar, el cortisol incrementa la producción hepática de glucosa al aumentar la *gluconeogénesis*. Las proteínas movilizadas en los tejidos periféricos se transforman en el hígado en glucosa y glucógeno. Este aumento de las reservas de glucógeno permite que otras hormonas glucolíticas, como la adrenalina y el glucagón, movilicen la glucosa en períodos de necesidad, como sucede entre las comidas. La segunda forma en que el cortisol aumenta la concentración sanguínea de glucosa es reduciendo la utilización de glucosa en los tejidos periféricos; el cortisol tiene un *efecto antiinsulínico* en los tejidos como el músculo y el tejido adiposo, donde reduce la captación y utilización de la glucosa para la obtención de energía. Al igual que la hormona de crecimiento, el cortisol es *diabetogénico* porque tiende a elevar la concentración de glucosa en sangre.
- *Tiene un papel importante en la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo.* Aunque por sí mismo tiene una actividad lipolítica débil, las concentraciones normales de cortisol ejercen un efecto permisivo sobre la movilización de los ácidos grasos en períodos de ayuno. En estos casos, el cortisol permite que otras hormonas lipolíticas, como la adrenalina y la hormona de crecimiento, movilicen los ácidos grasos de las reservas lipídicas.

Una mayor secreción de cortisol es importante en la resistencia al estrés. El estrés físico o mental incrementa la secreción de ACTH, lo que a su vez estimula a la corteza suprarrenal a producir cortisol. Aunque no está claro como interviene el exceso de cortisol en esta respuesta, parece que un gran aumento de la secreción de cortisol como respuesta a las situaciones estresantes es importante para la supervivencia. Los pacientes con alteraciones suprarrenales a los que se administran esteroides en dosis de mantenimiento necesitan glucocorticoides adicionales en condiciones de estrés.

Las dosis farmacológicas de glucocorticoides tienen efectos antiinflamatorios y antialérgicos, y suprimen las respuestas inmunitarias. Unas dosis grandes de glucocorticoides disminuyen la *respuesta inflamatoria* a los traumatismos

tisulares, las proteínas extrañas o las infecciones mediante varios efectos, como los siguientes:

- *Inhibición de la fosfolipasa.* Esto reduce la síntesis de *ácido araquidónico*, que es el procursor de los *leucotrienos,* las *prostaglandinas* y los *tromboxanos*, todos ellos activadores de la respuesta inflamatoria local, que implica dilatación capilar, mayor permeabilidad capilar y migración de leucocitos al área lesionada.
- *Estabilización de las membranas lisosómicas.* Esto reduce la liberación de enzimas proteolíticas por las células dañadas.
- *Supresión del sistema inmunitario.* La supresión es el resultado del descenso de la producción de células T y anticuerpos que contribuyen al proceso inflamatorio.
- *Inhibición de la actividad de los fibroblastos.*

Regulación de la secreción de cortisol-ACTH

La ACTH estimula la secreción de cortisol. La secreción de cortisol está controlada por el eje hipotálamo-hipofisario a través de la *hormona liberadora de corticotropina (CRH)* y la *ACTH*. La liberación de ACTH (corticotropina) por la hipófisis depende de la hormona hipofisiotrópica CRH. Una vez que se secreta ACTH a la sangre, esta tiene un rápido efecto sobre las dos zonas profundas de la corteza suprarrenal especialmente la *zona fascicular*, para aumentar la producción de *cortisol*. Este efecto de la ACTH se consigue mediante el aumento de la conversión de colesterol en pregnenolona, y está mediado por el segundo mensajero *AMP cíclico*. La estimulación crónica de la corteza suprarrenal por la ACTH produce hipertrofia e hiperplasia de la zona fascicular y la zona reticular e incrementa la síntesis de varias enzimas que convierten el colesterol en el producto final, cortisol. En condiciones de un exceso crónico de ACTH, como en la enfermedad de Cushing, se da un incremento mantenido de la secreción de cortisol y de andrógenos suprarrenales.

Las concentraciones sanguíneas de cortisol libre (no unido) se controlan por un mecanismo de retroacción. Unas concentraciones plasmáticas de cortisol mayores reducen la secreción de ACTH mediante un efecto directo sobre la hipófisis, así como una inhibición indirecta de la liberación de CRH por el hipotálamo. La secreción de cortisol es máxima a primeras horas de la mañana y alcanza su mínimo a últimas horas de la tarde porque existe un *ritmo diurno o circadiano* en la secreción de ACTH debidos a los cambios en la frecuencia y duración de los mensajes de CRH procedentes del hipotálamo. Debido a los cambios cíclicos de la secreción de cortisol, sus concentraciones plasmáticas sólo tienen utilidad si se hace mención expresa del momento del día en que se tomó la muestra de sangre.

El estrés incrementa la secreción de ACTH. Varios agentes estresantes físicos y mentales estimulan a las células

neuroendocrinas del hipotálamo para segregar CRH; en consecuencia, se produce una mayor secreción de ACTH, que estimula la liberación de cortisol. En condiciones de estrés, el efecto inhibidor del cortisol sobre la secreción de ACTH es insuficiente para contrarrestar los mensajes neurales adicionales a las células neuroendocrinas que producen CRH. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas de ACTH se elevan.

■ ANDRÓGENOS SUPRARRENALES (p. 1058)

Los *andrógenos suprarrenales DHEA* y *androstenodiona* se producen en cantidades apreciables, pero solamente tienen efectos leves. En consecuencia, las concentraciones normales de estas hormonas en el plasma tienen poco efecto sobre los caracteres sexuales secundarios, especialmente en los varones, en los que hay grandes cantidades de testosterona, el andrógeno más potente, producida por los testículos. En la mujer, los andrógenos suprarrenales son los causantes del crecimiento del vello púbico y axilar. La mayor parte de la actividad androgénica de las hormonas suprarrenales puede deberse a la conversión de los andrógenos suprarrenales en testosterona en los tejidos perféricos. A diferencia del estado normal, cuando los andrógenos suprarrenales se producen en cantidades excesivas, como en el síndrome de Cushing, se puede apreciar una masculinización considerable tanto en varones como en mujeres. La ACTH estimula la secreción de los andrógenos suprarrenales.

■ ALTERACIONES DE LA SECRECIÓN CORTICOSUPRARRENAL (p. 1058)

Las concentraciones plasmáticas elevadas de glucocorticoides (cortisol) producen el *síndrome de Cushing.* La secreción excesiva de cortisol puede estar producida por un tumor suprarrenal, un tumor hipofisario que secrete grandes cantidades de ACTH y cause hiperplasia suprarrenal bilateral (*enfermedad de Cushing*) o un tumor pulmonar o de otros tejidos (*tumores ectópicos*) con las mismas consecuencias. El síndrome de Cushing puede estar también producido por la administración de grandes cantidades de glucocorticoides exógenos.

Los síntomas del síndrome de Cushing son los siguientes:

- Movilización de las grasas desde las extremidades al abdomen, cara y zona supraclavicular.
- Hipertensión e hipopotasemia debidos a las concentraciones plasmáticas elevadas de cortisol y 11-desoxicorticosterona (cuando se produce en exceso).

- Pérdida de proteínas que produce debilidad muscular, reducción del tejido conjuntivo y adelgazamiento de la piel (con aparición de estrías púrpura) y detención del crecimiento en los niños.
- Osteoporosis y fracturas vertebrales debidas a la falta de proteínas, absorción de calcio reducida en el tubo digestivo (acción antivitamina D) y una mayor tasa de filtración glomerular y excreción renal de calcio.
- Disminución de la respuesta a las infecciones por la depresión del sistema inmunitario.
- Disminución del metabolismo de los hidratos de carbono, hiperglucemia e incluso diabetes mellitus resistente a la insulina.
- Efectos masculinizantes cuando se produce un exceso de andrógenos suprarrenales.

El *síndrome de Conn* (aldosteronismo primario) está producido por un tumor en la zona glomerular. Cuando aparece un tumor en la zona glomerular que produce grandes cantidades de aldosterona las consecuencias más notables son la hipertensión y la hipopotasemia; generalmente la hipertensión es relativamente leve porque sólo hay un pequeño aumento del volumen de líquido extracelular debido al «escape de sodio» (Capítulo 29). La hipertensión y la hipopotasemia se ven exacerbadas por una mayor ingestión de sodio. La actividad de la renina plasmática desciende debido a la expansión del líquido extracelular y la elevación de la presión arterial. El descenso de potasio en el síndrome de Conn disminuye la capacidad concentradora de los rñones, lo que causa poliuria, debilidad muscular y alcalosis metabólica.

En la *enfermedad de Addison* desciende la secreción de hormonas corticosuprarrenales. La destrucción de la corteza suprarrenal puede producirse por una enfermedad autoinmunitaria, tuberculosis o cáncer. Estos procesos son generalmente graduales y conllevan una reducción progresiva de las funciones glucocorticoides y mineralocorticoides. Como resultado del descenso de la secreción de cortisol se produce un aumento compensatorio de la secreción de ACTH, lo que causa *hiperpigmentación*. Los síntomas de la enfermedad de Addison son los siguientes:

Déficit de mineralocorticoides

- Pérdida excesiva de sodio, hipovolemia, hipertensión y mayor actividad de la renina plasmática.
- Excesiva retención de potasio e hiperpotasemia.
- Acidosis leve.

Déficit de glucocorticoides

- Metabolismo anormal de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, que produce debilidad muscular, hipogluce-

mia rápida y alteración de la utilización de las grasas para la obtención de energía.

- Pérdidas de apetito y de peso.
- Baja tolerancia al estrés; la incapacidad de producir mayores cantidades de cortisol durante el estrés conduce a una crisis addisoniana que puede culminar con la muerte si no se administran dosis suplementarias de hormonas corticosuprarrenales.

78

Insulina, glucagón y diabetes mellitus

QUÍMICA, SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS PANCREÁTICAS

La insulina y el glucagón se sintetizan en los islotes de Langerhans. El páncreas se compone de dos tipos de tejido: 1) los *acinos*, que secretan jugos digestivos al duodeno a través del conducto pancreático (función exocrina), y 2) los *islotes de Langerhans*, que descargan sus secreciones a la sangre (función endocrina). En la especie humana existen entre 1 y 2 millones de islotes de Langerhans, que contienen al menos cuatro tipos celulares:

- *Células beta*, que constituyen aproximadamente el 60 % y secretan *insulina*.
- *Células alfa*, que representan aproximadamente el 25 % y son la fuente de *glucagón.*
- *Células delta*, que segregan *somatostatina.*
- *Células PP*, que secretan *polipéptido pancreático*.

La secreción de las hormonas pancreáticas en la vena porta a través de la vena pancreática supone su concentración mucho mayor en el hígado que en los tejidos periféricos; esto está relacionado con los importantes efectos metabólicos de la insulina y el glucagón en el hígado. Las funciones fisiológicas de la *somatostatina* y el *polipéptido pancreático* están por determinar.

La insulina y el glucagón se sintetizan y metabolizan como la mayoría de las hormonas peptídicas. Tanto la insulina como el glucagón se sintetizan como grandes *preprohormonas*. En el aparato de Golgi, las *prohormonas* se empaquetan en gránulos y después se escinden en hormonas libres más fragmentos peptídicos. En el caso de las *células beta,* se liberan *insulina* y *péptido C*, o *péptido conector* (que une las dos cadenas peptídicas de la insulina) en la sangre circulante en cantidades equimolares. Las concentraciones de péptido C pueden medirse con radioinmunoanálisis. La insulina es un polipéptido que contiene dos cadenas de 21 y 30 aminoácidos, respectivamente, unidas por puentes disulfuro. El glucagón es una cadena lineal de 29 aminoácidos. Tanto la insulina como el glucagón circulan sin unirse a proteínas transportadoras y tienen una corta semivida, entre 5 y 10 minutos. Aproximada-

mente el 50 % de la insulina y el glucagón en la vena porta se metaboliza a su paso por el hígado; la mayor parte de la hormona restante se metaboliza en los riñones.

LA INSULINA Y SUS EFECTOS METABÓLICOS (p. 1063)

La insulina es una hormona asociada con la abundancia de energía. La insulina se secreta como respuesta a la presencia de nutrientes en la sangre y permite la utilización de estos nutrientes por los tejidos para la obtención de energía y en procesos anabólicos; también induce el almacenamiento del exceso de nutrientes para su uso posterior, cuando las fuentes de energía escaseen. En presencia de insulina aumentan las reservas de hidratos de carbono, proteínas y grasas. La insulina tiene efectos rápidos (p. ej., una mayor captación de glucosa y aminoácidos en las células), intermedios (p. ej., el estímulo de la síntesis de proteínas, la inhibición de la degradación proteica, la activación e inactivación de enzimas), y retardados (p. ej., un aumento de la transcripción) sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, que se producen en segundos, minutos y horas, respectivamente.

La mayor parte de las acciones de la insulina se llevan a cabo mediante la autofosforilación de los receptores. La insulina no produce sus efectos por la generación de segundos mensajeros como lo hacen la mayoría de las hormonas proteicas; en vez de ello, la transducción de señales se consigue por la *autofosforilación* de dominios intercelulares de su propio receptor. El receptor de la insulina es un tetrámero compuesto por *dos subunidades alfa* que se encuentran fuera de la membrana celular y *dos subunidades beta* que atraviesan la membrana y sobresalen en el interior del citoplasma. La unión de la insulina a la subunidad alfa del receptor desencadena la actividad *tirosina cinasa* de las subunidades beta, lo que produce la autofosforilación de las subunidades beta sobre los restos de tirosina. Esto produce la fosforilación de otras proteínas y enzimas intracelulares, que intervienen en numerosas respuestas.

Efectos de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono

En el músculo, la insulina favorece la captación y el metabolismo de la glucosa. Un efecto importante de la insulina en el músculo es que facilita la difusión de la glucosa según su gradiente de concentración desde la sangre hasta las células. Esto se consigue incrementando el número de *transportadores de glucosa* en la membrana celular. Estos transportadores proceden de un depósito citoplásmico de vesículas y se incorporan a la membrana. La mayor cantidad de glucosa que se trans-

porta a las células musculares sufre glucólisis y oxidación, y se almacena en forma de glucógeno. Como la entrada de glucosa en las células musculares es por lo general muy dependiente de la insulina, la captación de glucosa por estas células está restringida al período postprandial cuando se secreta insulina o a los períodos de ejercicio cuando el transporte de glucosa no depende de la insulina.

En el hígado, la insulina induce la captación y el almacenamiento de glucosa, e inhibe su producción. En el hígado, la insulina producirá los siguientes efectos:

- *Aumento del flujo de glucosa al interior de las células.* Esto se consigue no por un aumento del número de transportadores de glucosa en las membranas celulares, sino por la inducción de *glucocinasa*, que incrementa la fosforilación de glucosa a glucosa-6-fosfato.
- *Aumento de la síntesis de glucógeno por activación de la glucógeno sintasa* (así como por el aumento de la captación de glucosa).
- *Dirección del flujo de glucosa a través de la glucólisis por aumento de la actividad de las enzimas glucolíticas clave* (p. ej., la fosfofructocinasa y la piruvato cinasa).
- *Disminución de las salidas hepáticas de glucosa* de varias formas: Primero, la insulina entorpece la *glucogenólisis* mediante la inhibición de la *glucógeno fosforilasa*. En segundo lugar, la insulina disminuye la salida de glucosa del hígado por la inhibición de la *glucosa-6-fosfatasa*. Tercero, la insulina inhibe la *gluconeogénesis* disminuyendo la captación de aminoácidos al interior del hígado (véase la discusión de los efectos sobre el metabolismo de las proteínas) y reduciendo la actividad o las concentraciones de las *enzimas gluconeogénicas* clave (p. ej., piruvato carboxilasa y fructosa-1,6-difosfatasa).
- *Incremento de la síntesis de ácidos grasos* de dos maneras. Primero, la insulina incrementa el paso de glucosa a piruvato (glucólisis) y la consiguiente conversión a *acetil-coenzima A (acetil-CoA).* En segundo lugar, la insulina estimula la *acetil-CoA carboxilasa*, que convierte la acetil-CoA en malonil-CoA. Este paso es el limitador de velocidad en la síntesis de los ácidos grasos.

En el tejido adiposo, la insulina facilita la entrada de glucosa en las células. Esto se consigue de una forma muy parecida a como la insulina induce la captación de glucosa por las células musculares, aumentando los transportadores de glucosa en la membrana celular. Consecuentemente, el metabolismo de la glucosa a *α-glicerol fosfato* proporciona el glicerol necesario para la esterificación de los ácidos grasos y su almacenamiento como triglicéridos (véase la descripción siguiente).

La insulina tiene un efecto reducido sobre la captación y utilización de glucosa por el cerebro. En el cerebro, la insulina tiene muy poco efecto sobre el transporte de glucosa al interior de las células. Como las células cerebrales son bastan-

te permeables a la glucosa y dependen en gran medida de este sustrato para la obtención de energía, es esencial que la concentración de glucosa sanguínea se mantenga en las concentraciones normales. Si la concentración de glucosa desciende demasiado, aparecerán los síntomas de *shock hipoglucémico*, tales como síncope, crisis convulsivas e incluso coma.

Efectos de la insulina sobre el metabolismo de las grasas

En el tejido adiposo, la insulina favorece el almacenamiento de los ácidos grasos e inhibe su movilización. Este efecto de la insulina se lleva a cabo de varias formas:

- *La insulina inhibe la acción de la lipasa sensible a las hormonas.* Esto disminuye la tasa de la lipólisis de los triglicéridos y la liberación a la circulación de los ácidos grasos almacenados.
- *La insulina aumenta el transporte de glucosa.* El subsiguiente metabolismo de la glucosa a *α-glicerol fosfato* aumenta la tasa de *esterificación* de los ácidos grasos para su almacenamiento como *triglicéridos.*
- *La insulina induce la lipoproteína lipasa.* Esta enzima está presente en la pared capilar y fracciona los triglicéridos circulantes en ácidos grasos, lo que constituye un requisito para su transporte al interior de las células adiposas.

En el hígado, la insulina induce la síntesis de los ácidos grasos e inhibe su oxidación. Como se ha visto previamente, la insulina induce la síntesis de ácidos grasos en el hígado a partir de glucosa. Debido a la mayor disponibilidad de α-glicerol fosfato procedente de la glucólisis, los ácidos grasos se esterifican para formar triglicéridos. La oxidación de los ácidos grasos se reduce por el aumento de la conversión de acetil-CoA en malonil-CoA por la acetil-CoA carboxilasa, como se ha expuesto. La malonil-CoA inhibe la *carnitina aciltransferasa*, responsable de la transferencia de ácidos grasos desde el citoplasma a las mitocondrias para la *beta oxidación* y su *conversión en cetoácidos;* la insulina es *anticetogénica.*

Efectos de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas

La insulina es una *hormona anabólica*. Incrementa la incorporación de varios aminoácidos desde la sangre a las células mediante la estimulación del transporte a través de la membrana celular; esto limita la elevación de las concentraciones plasmáticas de ciertos aminoácidos tras una comida con abundantes proteínas. Además, la insulina induce la síntesis de proteínas al estimular la transcripción génica y la traducción del ARNm. Finalmente, la insulina inhibe el catabolismo de las

proteínas y por tanto, disminuye la liberación de aminoácidos del músculo.

La insulina, como la hormona de crecimiento, es esencial para el crecimiento. Los animales diabéticos no crecen. Los efectos anabólicos de la insulina y de la hormona de crecimiento son sinérgicos.

Control de la secreción de insulina

La glucosa es el controlador más importante de la secreción de insulina. Aunque hay varios factores que pueden aumentar o disminuir la secreción de insulina, el principal mecanismo de control es un efecto de retroacción de la glucosa sanguínea sobre las células beta del páncreas. Cuando la glucemia aumenta de forma repentina, también lo hace la secreción de insulina. Como resultado de los efectos posteriores de la insulina para estimular la captación de glucosa por el hígado y los tejidos periféricos, la glucemia vuelve a valores normales. Esto significa un importante mecanismo de retroacción negativa para el control de la concentración de glucosa en sangre.

Muchos otros estímulos, además de la hiperglucemia, incrementan la secreción de insulina. Estos estímulos son los siguientes:

- *Los aminoácidos*, especialmente arginina, lisina, leucina y alanina. Como consecuencia, los aminoácidos de la alimentación se captan de la sangre y se utilizan por las células para producir proteínas. Los aminoácidos tienen un efecto sinérgico con la glucosa para estimular la secreción de insulina.
- *Las hormonas gastrointestinales,* especialmente *el polipéptido inhibidor gástrico* y el *polipéptido 1 semejante al glucagón.* Estas hormonas son liberadas por el tracto gastrointestinal tras una comida y son responsables de un mayor aumento de la secreción de insulina cuando se administra glucosa por vía oral que si las mismas cantidades se administran de forma intravenosa.
- Otras hormonas, como el *cortisol* y la *hormona de crecimiento*. Estas hormonas aumentan la secreción de insulina en gran parte porque se oponen a los efectos de la insulina sobre la captación de glucosa en los tejidos periféricos, lo que conduce a una glucemia mayor. De hecho, los incrementos crónicos de cortisol (en el síndrome de Cushing) y de hormona de crecimiento (en la acromegalia) conducen a la hipertrofia y el agotamiento de las células beta del páncreas, y por tanto producen *diabetes mellitus*.

■ EL GLUCAGÓN Y SUS FUNCIONES (p. 1072)

La mayor parte de la actividad del glucagón se lleva a cabo mediante la activación de la adenilil ciclasa. En dosis fisiológicas, los efectos primarios del glucagón se producen en

el hígado y son opuestos a los de la insulina. La unión del glucagón a los receptores hepáticos produce la activación de la *adenilil ciclasa y la generación del segundo mensajero AMP cíclico*, que a su vez activa la *proteína cinasa A* y conduce a las fosforilaciones que desembocan en la activación o desactivación de muchas enzimas.

El glucagón produce hiperglucemia de diversas formas.

- *El glucagón estimula la glucogenólisis.* El glucagón tiene efectos intensos e inmediatos sobre el hígado para incrementar la glucogenólisis y la liberación de glucosa en la sangre. Este efecto se consigue mediante la activación de la *glucógeno fosforilasa* y la inhibición simultánea de la *glucógeno sintasa*.
- *El glucagón inhibe la glucólisis.* El glucagón inhibe varios pasos clave en la glucólisis, como la fosfofructocinasa y la piruvato cinasa. En consecuencia, los niveles de *glucosa-6-fosfato* tienden a elevarse, lo que conduce a una mayor liberación por el hígado.
- *El glucagón estimula la gluconeogénesis.* El glucagón aumenta la extracción hepática de aminoácidos del plasma e incrementa la actividad de las *enzimas gluconeogénicas,* como la piruvato carboxilasa y la fructosa 1,6-difosfatasa. En consecuencia, el glucagón tiene efectos a medio plazo que favorecen la liberación de glucosa por el hígado.

El glucagón es cetogénico. Como el glucagón inhibe la *acetil-CoA carboxilasa*, hay una disminución de la producción de malonil-CoA, un inhibidor de la *carnitina aciltransferasa.* Por ello, los ácidos grasos se dirigen al interior de las mitocondrias para la *beta oxidación* y la *cetogénesis.*

Control de la secreción de glucagón

La glucosa es el controlador más importante de la secreción de glucagón. La glucosa es el controlador más importante de la secreción tanto de glucosa como de insulina; sin embargo, la glucosa tiene efectos opuestos sobre estas dos hormonas. La hipoglucemia aumenta la secreción de glucagón; la acción hiperglucémica de este último devuelve la glucemia a sus valores normales. Por el contrario, si la glucemia aumenta, la secreción de glucagón desciende; el glucagón y la insulina constituyen mecanismos importantes, aunque opuestos, para regular la concentración de glucosa en sangre.

Los *aminoácidos,* especialmente la arginina y la alanina, estimulan la secreción de glucagón. Tras la ingestión de proteínas se estimula la secreción de insulina y de glucagón, pero la respuesta del glucagón resulta inhibida si al mismo tiempo se ingiere glucosa. La respuesta del glucagón a una comida con abundantes proteínas es importante, porque sin sus efectos hiperglucémicos, la mayor secreción de insulina produciría hipoglucemia.

El *ayuno* y el *ejercicio* estimulan la secreción de glucagón. En estas circunstancias, el estímulo de la secreción de glucagón contribuye a impedir grandes descensos de la concentración de la glucosa sanguínea. La secreción de glucagón puede estar mediada en parte por el estímulo del sistema nervioso simpático.

■ LA SOMATOSTATINA INHIBE LA SECRECIÓN DE GLUCAGÓN Y DE INSULINA (p. 1074)

La *somatostatina* se sintetiza en las *células delta* del páncreas, así como en el tubo digestivo y el hipotálamo, donde es una hormona hipofisiotrópica (Capítulo 75). En el páncreas, el principal producto de la prohormona de la somatostatina es un péptido de 14 aminoácidos. La secreción de somatostatina pancreática está estimulada por factores relacionados con la ingestión de alimento, como unas mayores concentraciones sanguíneas de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, y diversas hormonas gastrointestinales. La somatostatina inhibe la motilidad, la secreción y la absorción gastrointestinales, y es un potente inhibidor de la secreción de insulina y glucagón; retrasa la asimilación de nutrientes en el tubo digestivo y su utilización por el hígado y los tejidos periféricos.

■ DIABETES MELLITUS (p. 1075)

En la diabetes mellitus, el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas se ve alterado debido a la deficiente respuesta a la insulina. Hay dos formas de *diabetes mellitus:*

- La *diabetes de tipo I*, también denominada *diabetes mellitus insulinodependiente (DMID),* se debe a una falta de secreción de insulina.
- La *diabetes mellitus de tipo II*, también denominada *diabetes mellitus no insulinodependiente (DMNID)* está producida por la resistencia de los tejidos diana a los efectos metabólicos de la insulina.

La diabetes de tipo I está producida por la falta de secreción de insulina por las células beta del páncreas. A menudo, la diabetes de tipo I es el resultado de la destrucción autoinmunitaria de las célula beta, pero también puede producirse por la pérdida de estas células debida a infecciones víricas. La diabetes de tipo I suele aparecer en la infancia, por lo que se denomina *diabetes juvenil.*

La mayoría de las características fisiopatológicas de la diabetes de tipo I pueden atribuirse a los siguientes efectos de la falta de insulina:

- *Hiperglucemia* como resultado de la alteración de la captación de glucosa por los tejidos y el aumento de la producción de glucosa en el hígado (mayor gluconeogénesis).
- *Disminución de las proteínas* debida a un descenso en su síntesis y un mayor catabolismo.

Como resultado de estas alteraciones fundamentales, se producen los siguientes efectos:

- Glucosuria, diuresis osmótica, hipovolemia e hipotensión.
- Hiperosmolalidad sanguínea, deshidratación y polidipsia.
- Hiperfagia pero pérdida de peso; falta de energía.
- Acidosis que deriva hacia el coma diabético; respiración rápida y profunda.
- Hipercolesterolemia y enfermedad vascular aterosclerótica.

La resistencia a los efectos de la insulina caracteriza a la diabetes mellitus de tipo II. La diabetes de tipo II es mucho más común que la de tipo I y está generalmente asociada con la obesidad. Esta forma de diabetes se caracteriza por la incapacidad de los tejidos diana para responder a los efectos metabólicos de la insulina, lo que se conoce como *resistencia a la insulina.* A diferencia de la diabetes de tipo I, la morfología de las células beta del páncreas es normal durante la mayor parte de la enfermedad, y hay una elevada tasa de secreción de insulina. La diabetes de tipo II se presenta generalmente en personas mayores, por lo que se denomina también *diabetes del adulto*.

Aunque la hiperglucemia es una característica fundamental de la diabetes de tipo II, generalmente no se producen ni lipólisis acelerada ni cetogénesis. La restricción calórica y la reducción de peso generalmente mejoran la resistencia a la insulina en los tejidos diana, pero en los últimos estados de la enfermedad, cuando se altera la secreción de insulina, es necesaria su administración.

79

Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y del fosfato, vitamina D, huesos y dientes

La fisiología del metabolismo del calcio y del fosfato, la función de la vitamina D y la formación del hueso y de los dientes están íntimamente relacionadas en un sistema común con dos hormonas reguladoras, la hormona paratiroidea (PTH) y la calcitonina.

■ EL CALCIO Y EL FOSFATO EN EL LÍQUIDO EXTRACELULAR Y EN EL PLASMA-FUNCIÓN DE LA VITAMINA D (p. 1081)

Control de la formación de la vitamina D

La forma activa de la vitamina D, el *1,25-dihidroxicolecalciferol,* está cuidadosamente regulada en las siguientes etapas:

- *En la piel*, la luz ultravioleta convierte el 7-deshidrocolesterol en vitamina D_3.
- *En el hígado,* la vitamina D_3 se convierte en 25-hidroxicolecalciferol.
- *En la corteza renal*, el 25-hidroxicolecalciferol se convierte en 1,25-dihidroxicolecalciferol en una reacción *estimulada y estrechamente controlada por la PTH.*

Como la formación de PTH está estimulada por la reducción de la concentración de calcio en el líquido extracelular (LEC), la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol también aumentará cuando descienda la concentración de calcio en el LEC.

Absorción intestinal de calcio: 1,25-dihidroxicolecalciferol

En las células epiteliales del intestino delgado, el 1,25-dihidroxicolecalciferol induce la formación de una *proteína liga-*

dora de calcio, una *ATPasa estimulada por el calcio,* y una *fosfatasa alcalina*, todas las cuales favorecen la absorción de los iones calcio de la luz intestinal.

Al ser un catión divalente, el Ca^{2+} no puede atravesar la membrana de las células epiteliales sin los mecanismos activados por el 1,25-dihidroxicolecalciferol; por tanto, *la absorción de calcio se producirá con una velocidad determinada específicamente por la actividad de los mecanismos regulados por el 1,25-dihidroxicolecalciferol.*

Los iones fosfato se absorben relativamente sin regulación, aunque el 1,25-dihidroxicolecalciferol aumenta la tasa de absorción.

El calcio y el fosfato en el líquido extracelular y el plasma

La regulación precisa de la concentración de iones calcio es fundamental para el normal funcionamiento de los sistemas neuromuscular y esquelético. Si la concentración de calcio en el líquido extracelular cae por debajo del 50 % incluso por breves períodos, se producirán disfunciones neuromusculares del músculo esquelético, inicialmente como hiperexcitabilidad y finalmente como contracciones tetánicas. Si la concentración de iones calcio aumenta en un 50 %, se produce una depresión del sistema nervioso central, junto con la ralentización de las contracciones de la musculatura lisa en el tubo digestivo.

El calcio se encuentra normalmente en el líquido extracelular a una concentración de 2.4 mmol/litro, o 9.4 mg/dL. En el líquido extracelular, el 50 % del calcio está en forma de cationes divalentes libres, el 40 % está débilmente unido a proteínas y el 10 % se encuentra sin ionizar.

La concentración de iones fosfato en el líquido intersticial puede variar bastante sin impacto fisiológico. El fosfato en el líquido extracelular puede ser monobásico ($H_2PO_4^-$) o dibásico ($HPO_4^=$). La concentración normal de $H_2PO_4^-$ es de 0.26 mmol/-litro, mientras que la del $HPO_4^=$ es de 1.05 mmol/litro. Las concentraciones relativas de ambos se ven afectadas por el pH del líquido intersticial, de forma que una bajada en el pH incrementa la cantidad de $H_2PO_4^-$ y disminuye la de $HPO_4^=$. Clínicamente, la concentración total de fosfato se expresa generalmente en miligramos por decilitro (mg/dl) y oscila entre 3 y 4 mg/dL.

EL HUESO Y SU RELACIÓN CON EL CALCIO Y EL FOSFATO EXTRACELULARES (p. 1084)

El hueso está compuesto fundamentalmente por sales de calcio y fosfato con una matriz orgánica. Aproximadamente el 70 % del hueso son sales de calcio; la mayor parte está en forma de grandes cristales de *hidroxiapatita* $(Ca_3(PO_4)_2)_3 \cdot Ca(OH)_2$. El hueso contiene un 30 % de matriz orgánica, compuesta por fibras de colágeno y células. Parte del calcio del hueso no está en forma cristalina, por lo que se puede intercambiar fácilmente con el calcio del líquido extracelular.

La formación de la matriz colágena precede a la calcificación. La formación del hueso comienza por la secreción de *fibras de colágeno* por los *osteoblastos;* la estructura de colágeno sin calcificar se denomina osteoide. La calcificación del osteoide tiene lugar durante un período de varias semanas.

Los *osteoblastos* depositan hueso continuamente y los *osteoclastos* lo reabsorben, un proceso dinámico que se conoce como *remodelado.* El hueso tiene la capacidad de remodelarse a lo largo de toda la vida, si bien el proceso es mucho más rápido en los niños y jóvenes que en los ancianos. Los osteoclastos digieren el hueso, tras lo que los *osteoblastos* depositan hueso nuevo. El equilibrio entre ambos procesos se ve afectado por las siguientes causas:

- *Estrés mecánico* del hueso, que estimula la remodelación y la formación de un hueso más fuerte en los puntos de tensión.
- *PTH* y *1,25-dihidroxicolecalciferol*, que estimulan la actividad y la formación de osteoclastos nuevos.
- *Calcitonina*, que reduce la capacidad de absorción y la velocidad de formación de los osteoclastos nuevos.

El calcio y el fosfato presentes en el hueso constituyen un depósito para los iones del líquido extracelular. Alrededor del 99 % del calcio total del organismo se encuentra en el hueso, mientras que menos de 1 % reside en el líquido extracelular. Si la concentración de iones calcio en el líquido extracelular desciende por debajo de los niveles normales, se movilizan iones calcio desde el hueso. La distribución entre el hueso y el líquido intersticial están afectadas por la PTH y el 1,25-dihidroxicolecalciferol, que promueven el paso de calcio desde el hueso al líquido extracelular, y por la calcitonina, que tiene el efecto opuesto. A la inversa, cuando la concentración de calcio en el líquido extracelular sube por encima de lo normal, se puede depositar calcio en el hueso.

■ HORMONA PARATIROIDEA (p. 1089)

La secreción de PTH aumenta como respuesta a la reducción de la concentración de calcio extracelular. La hormona se forma en las *células principales* de las glándula paratiroides, situadas inmediatamente por detrás de la glándula tiroides. La tasa de formación de PTH depende en gran medida de la concentración de iones calcio en el líquido extracelular; pequeños descensos de esta concentración producen grandes aumentos de la tasa de formación de la PTH. Si la reducción de la concentración de calcio persiste, las glándulas paratiroides se hipertrofian, como ocurre durante el embarazo y estados patológicos como el raquitismo, caracterizados por una absorción inadecuada de calcio en el tubo digestivo.

Los aumentos de la concentración de PTH hacen descender la excreción renal de calcio. Normalmente, más del 99 % del calcio filtrado por el glomérulo se reabsorbe a lo largo del túbulo. Aproximadamente el 5 % del calcio filtrado se reabsorbe en el conducto colector, donde actúa la PTH estimulando el transporte de calcio. Otros factores que afectan a la excreción de calcio son los siguientes:

Aumento de la excreción de calcio	Disminución de la excreción de calcio
Menor [PTH]	Mayor [PTH]
Mayor volumen de líquido extracelular	Menor volumen de líquido extracelular
Menor [$HPO_4^=$]	Mayor [$HPO_4^=$]
Acidosis metabólica	Alcalosis metabólica

Los aumentos de la concentración de PTH elevan la excreción de fosfato. La excreción de fosfato está regulada como un sistema de máximo tubular (T_m) (véase el Capítulo 29). Aproximadamente el 80 % se reabsorbe en el túbulo proximal, cierta absorción adicional en partes más distales de la nefrona. La PTH inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal; otros factores que afectan a la excreción de fosfato son los siguientes:

Aumento de la excreción de $HPO_4^=$	Disminución de la excreción de $HPO_4^=$
Mayor [PTH]	Menor [PTH]
Mayor volumen de líquido extracelular	Menor volumen de líquido extracelular
Mayor [$HPO_4^=$]	Menor [$HPO_4^=$]
Acidosis metabólica	Alcalosis metabólica

■ CALCITONINA (p. 1092)

La secreción de calcitonina crece como respuesta a la elevación de la concentración extracelular de calcio. La hormona es un polipéptido de 32 aminoácidos segregado por las *células parafoliculares* del tejido intersticial de la glándula tiroides. En general, sus efectos son opuestos a los de la PTH en el hueso y en el túbulo renal, pero de magnitud mucho menor.

■ RESUMEN DEL CONTROL DE LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO IÓNICO (p. 1093)

La concentración de calcio en el líquido extracelular está controlada por un sistema que afecta a la distribución entre el calcio almacenado en el hueso y en el líquido extracelular, la tasa de captación desde el intestino y la tasa de excreción renal.

Regulación de la distribución de calcio entre el hueso y el líquido extracelular

Cuando la concentración de calcio en el líquido extracelular desciende:

- Los iones calcio fácilmente intercambiables difunden al líquido extracelular.
- Aumenta la formación de PTH, lo que estimula la actividad de los osteoclastos e induce el paso de calcio de los huesos al líquido extracelular.

Regulación de la absorción en el tubo digestivo

Cuando la concentración de calcio en el líquido extracelular desciende:

- Aumenta la formación de PTH, lo que produce una mayor tasa de formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol.
- La concentración elevada de 1,25-dihidroxicolecalciferol estimula la formación de proteína ligadora de calcio y otros factores en el epitelio del intestino delgado, lo que incrementa la tasa de absorción de calcio del tubo digestivo.

Regulación de la excreción renal del calcio y el fosfato

Cuando la concentración de calcio en el líquido extracelular desciende:

- Aumenta la formación de PTH, y en consecuencia:
    1. La absorción de calcio del túbulo colector aumenta, mientras disminuye su excreción.
    2. Desciende la reabsorción de fosfato del túbulo proximal, a la vez que aumenta su excreción.

En el hombre, el mecanismo de control por retroacción más importante es la reducción de la concentración de calcio en el líquido extracelular, que eleva la formación de PTH. La implicación de la calcitonina en el sistema de control tiene poca importancia en los adultos.

■ FISIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES PARATIROIDEAS Y ÓSEAS (p. 1094)

El hipoparatiroidismo reduce la concentración de calcio extracelular. Este efecto es el resultado de una mala formación de la PTH. Los osteoclastos se inactivan, y la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol cae hasta niveles bajos. Disminuye el paso de calcio desde el hueso al líquido extracelular, así como la absorción de calcio desde el intestino, y la excreción renal de calcio es mayor que la tasa de absorción intestinal. Como resultado, la concentración de calcio en el líquido extracelular cae por debajo de lo normal, mientras la concentración de fosfato permanece normal o se eleva. El tratamiento consiste en grandes dosis de vitamina D, que tiene cierto efecto estimulador de la absorción intestinal de calcio, o bien la administración de 1,25-dihidroxicolecalciferol.

La excesiva formación de PTH por las glándulas paratiroides (hiperparatiroidismo) produce la pérdida de calcio del hueso y aumenta la concentración de calcio extracelular. Las concentraciones excesivas de PTH estimulan la actividad de los osteoclastos, la retención renal de calcio y la excreción de fosfato, y una mayor formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol. La concentración de calcio en el líquido extracelular es mayor de lo normal, pero la concentración de fosfato es menor. Las consecuencias más graves están relacionadas con el perjuicio que supone la excesiva absorción osteoclástica de hueso, lo que tiene como consecuencia el debilitamiento de éste.

El raquitismo está producido por una absorción deficiente de calcio en el intestino. Esto puede deberse a carencias de calcio en la alimentación o a la falta de formación de cantidades adecuadas de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Si existen alteraciones renales o faltan los riñones, no puede formarse 1,25-dihidroxicolecalciferol. Debido a la defectuosa absorción de calcio, las concentraciones de PTH son elevadas, lo que estimula la resorción osteoclástica del hueso y la liberación de

calcio en el líquido extracelular. Además, las concentraciones elevadas de PTH tienen efectos renales, con retención de calcio y excreción de fosfato. Los resultados netos de estos efectos son un debilitamiento de los huesos, una baja concentración de fosfato y durante meses, una concentración de calcio solo ligeramente menor de la normal, debido a la transferencia de calcio desde el hueso al líquido extracelular.

La osteoporosis está producida por una deficiente formación de hueso nuevo por los osteoblastos. En consecuencia, la velocidad de resorción osteoclástica excede a la de formación de hueso nuevo.

La causa más común de osteoporosis es la pérdida de los esteroides sexuales anabólicos, estrógenos y testosterona, que estimulan intensamente la actividad de los osteoblastos. En el hombre, la concentración de testosterona desciende gradualmente y produce un efecto anabólico significativo a los 70 u 80 años de edad. En la mujer, la formación de estrógenos cae muy cerca del cero en la menopausia, aproximadamente a los 50 años. La disminución de la concentración de estrógenos rompe el equilibrio entre la resorción y la formación de hueso, aunque los síntomas no son apreciables durante años. La pérdida continua de calcio esquelético comienza incluso antes de la menopausia. Tras años de pérdida gradual de calcio, el hueso se debilita hasta la aparición de síntomas como la compresión vertebral y la fragilidad de la pelvis y los huesos largos. Todo ello puede evitarse con un tratamiento a base de estrógenos iniciado en la menopausia. Los suplementos de calcio tras la menopausia no son eficaces porque la osteoporosis no está relacionada con la falta de calcio en el líquido extracelular.

■ FISIOLOGÍA DE LOS DIENTES (p. 1097)

Los dientes están compuestos de cuatro partes: *esmalte, dentina, cemento y pulpa.*

El esmalte constituye la capa externa de la corona dentaria. Está formado por grandes cristales densos de hidroxiapatita, embebidos en una malla tupida de fibras proteicas similares a la queratina del pelo. La estructura cristalina hace que el esmalte sea extremadamente duro, mientras la proteína, que es insoluble, proporciona resistencia contra las enzimas, los ácidos y otras sustancias corrosivas.

La dentina constituye el cuerpo del diente. Está formada por cristales de hidroxiapatita embebidos en una malla fuerte de fibras de colágeno, una estructura similar al hueso. La dentina no tiene componentes celulares; toda su nutrición procede de los *odontoblastos,* células que tapizan la superficie interna de la dentina a lo largo de toda la pared de la cavidad de la pulpa.

El cemento es una sustancia ósea que reviste el alvéolo dentario. Está producido por las células de la membrana periodontal. Hay fibras de colágeno que pasan desde el hueso de la mandíbula, a través de la membrana periodontal y llegan al cemento. Esta disposición proporciona una firme unión entre el diente y la mandíbula.

La pulpa es el tejido que rellena la cavidad pulpar del diente. Está compuesta de odontoblastos, nervios, vasos sanguíneos y vasos linfáticos. Durante la formación del diente, los odontoblastos depositan nueva dentina en las paredes de la cavidad pulpar, haciéndola cada vez más pequeña.

80

Funciones reproductoras y hormonales del varón (y función de la glándula pineal)

■ ESPERMATOGÉNESIS (p. 1101)

La espermatogénesis es el proceso de formación de los espermatocitos a partir de las espermatogonias. Se inicia en la pubertad y continúa a lo largo del resto de la vida del hombre. Tiene lugar en las paredes de los *túbulos seminíferos*.

Las paredes de los túbulos están compuestas por dos compartimientos separados por uniones estrechas entre las *células de Sertoli:*

- La *capa basal,* formada por *células de Leydig* y las *espermatogonias.*
- La *capa ad luminal*, formada por células de Sertoli y *espermatocitos.*

El paso inicial es la transformación de las *espermatogonias de tipo A*, que son de naturaleza epitelioide, en *espermatogonias de tipo B*, un proceso que implica cuatro divisiones. Las células de tipo B penetran en la capa de células de Sertoli. En asociación con ellas, las células de tipo B se transforman en *espermatocitos primarios* y después, en una etapa que incluye la primera división meiótica, en *espermatocitos secundarios.* Estos sufren una segunda división meiótica, dando lugar a *espermátidas*, cada una de las cuales tiene 23 cromosomas. *Estos pasos están estimulados por la testosterona y la hormona foliculoestimulante (FSH).*

La espermiogénesis es el proceso de transformación de las espermátidas que todavía son epitelioides, en espermatozoides. El proceso afecta a las células embebidas en la capa de células de Sertoli y requiere de la acción de *estrógenos* y de la *FSH*.

Una vez que se forman los espermatozoides, son expulsados a la luz del túbulo en un proceso estimulado por la hormona luteinizante (LH). Desde la primera división de la espermatogonia de tipo A hasta la liberación de los espermatozoides se necesita un período de aproximadamente 64 días.

Los espermatozoides recién formados no son funcionales, y necesitan de un *proceso de maduración*, que tiene lugar en el *epidídimo* durante un período de 12 días. La maduración necesita de *testosterona* y *estrógenos.* El espermatozoide maduro se *almacena en el conducto deferente.*

■ EL ACTO SEXUAL MASCULINO (p. 1107)

El acto sexual masculino es el proceso que culmina en la deposición de varios cientos de millones de espermatozoides viables en el cuello uterino de la pareja. Los espermatozoides están contenidos en una mezcla de líquidos producidos por los órganos reproductores masculinos, denominada *semen,* que incluye lo siguiente:

- *Líquido de la vesícula seminal,* que constituye el 60 % del volumen total del semen. Contiene moco, prostaglandina E_2, fructosa y fibrinógeno.
- *Líquido prostático*, que constituye el 20 % del volumen del semen y contiene $NaHCO_3$ (pH 7.5), una enzima de coagulación, calcio y profibrinolisina.
- *Espermatozoides.*

El volumen medio de semen eyaculado en cada coito es de 3.5 mililitros, y cada mililitro de semen contiene aproximadamente 120 millones de espermatozoides. Para una fertilidad normal, el recuento de espermatozoides por mililitro debe ser mayor de 20 millones.

El *acto sexual* tiene lugar en tres etapas:

- *Erección y lubricación.* La erección es el proceso de llenado del tejido eréctil del pene con sangre a una presión cercana a la presión arterial. Las arterias que llegan al tejido eréctil se dilatan como respuesta a impulsos parasimpáticos, que estimulan la liberación de óxido nítrico en los terminales nerviosos sobre el músculo liso arterial. Los reflejos parasimpáticos estimulan también la secreción de moco por las glándulas uretrales y las glándulas bulbouretrales. El moco favorece la lubricación vaginal durante el coito.
- *Emisión.* Es el proceso de estimulación del músculo liso que rodea a las vesículas seminales, los vasos deferentes y la glándula prostática, que hace que estos órganos vacíen su contenido en la uretra interna, un proceso desencadenado por reflejos simpáticos procedentes de L-1 y L-2.
- *Eyaculación.* Es un reflejo de la musculatura esquelética que se produce como respuesta a la distensión de la uretra interna. El reflejo produce la contracción de los músculos isquiocavernosos y bulbocavernosos y de los músculos de la pelvis, lo que determina la compresión de la uretra interna y la propulsión del semen al exterior.

■ HORMONAS SEXUALES MASCULINAS (p. 1108)

La testosterona es una hormona esteroidea anabólica secretada por la células de Leydig de los testículos. La hormona se forma a partir del colesterol en cantidades que varían entre 2 y 10 mg/día. En la sangre, la testosterona se transporta asociada con albúmina o estrechamente unida a una *globulina ligadora de hormonas sexuales*. La hormona permanece en la sangre entre 30 y 60 minutos hasta que se fija a los tejidos diana o es degradada en compuestos inactivos. La hormona se metaboliza a dihidrotestosterona (el andrógeno biológicamente activo) en los tejidos diana y a estrógeno en el tejido adiposo.

La testosterona tiene efectos sobre órganos reproductores y no reproductores. La hormona es necesaria para la estimulación de la diferenciación prenatal y el desarrollo puberal de los testículos, el pene, el epidídimo, las vesículas seminales y la próstata. La testosterona es necesaria en los hombres adultos para el mantenimiento y el funcionamiento normal de los órganos sexuales primarios. La testosterona también tiene efectos sobre el hueso, estimulando el crecimiento y la proliferación de las células óseas, lo que produce una mayor densidad de los huesos. También tiene efectos sobre la distribución del pelo y el engrosamiento de la piel. La testosterona afecta al hígado, produciendo la síntesis de factores de la coagulación y lipasas hepáticas. Bajo la influencia de la testosterona, la concetración de las lipoproteínas de densidad elevada, de la sangre disminuye, mientras que la de las lipoproteínas de baja densidad aumentan. El hematocrito y las concentraciones de hemoglobina crecen por la acción de la testosterona estimulando la producción de eritropoyetina. La hormona tiene un efecto generalizado en muchos tejidos promoviendo la síntesis proteica.

Por ser una hormona esteroidea, la testosterona entra fácilmente en el citoplasma de las células diana por difusión a través de la membrana celular. La enzima *5-α-ceto reductasa* la convierte en *dihidrotestosterona*, que luego se une a una proteína receptora del citoplasma. El conjunto migra hacia el núcleo, donde se une con una proteína nuclear que induce la transcripción ADN-ARN.

La hormona liberadora de gonadotropina aumenta la producción de LH y FSH en la hipófisis anterior. La hormona polipeptídica, denominada hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es secretada por el hipotálamo al sistema porta hipotálamo-hipofisario. Su formación se ve inhibida por la testosterona y los estrógenos.

La LH estimula la formación de testosterona por las células de Leydig, y la FSH estimula la espermatogénesis y la espermiogénesis. Son secretadas por las células basófilas de la hipófisis anterior, y su liberación está estimulada por la GnRH.

Las células de Sertoli forman inhibina e inhiben la secreción de FSH. La formación de inhibina aumenta cuando lo hace la tasa de producción de espermatozoides.

■ ESTERILIDAD MASCULINA (p. 1114)

Aproximadamente el 15 % de las parejas en los Estados Unidos son infértiles, y aproximadamente el 50 % de las disfunciones corresponde al miembro masculino de la pareja; se cree que el 5 % de los hombres de los Estados Unidos son infértiles. Las causas de esterilidad masculina son las siguientes:

- *Disfunción androgénica con una producción normal de espermatozoides*, causada por alteraciones hipotálamo-hipofisarias, defectos en las células de Leydig o resistencia a los andrógenos
- *Disfunción aislada de la producción de espermatozoides con concentraciones normales de andrógenos*, resultado de una infección o un trauma, deformaciones congénitas de las vías sexuales o formación de espermatozoides anómalos o inmóviles.
- *Combinación de anomalías de la producción de espermatozoides y de andrógenos* debida a defectos del desarrollo, como el síndrome de Klinefelter; a anomalías en el descenso testicular; a defectos testiculares adquiridos, como infecciones, reacciones autoinmunitarias o enfermedades sistémicas (p. ej., enfermedades crónicas hepáticas o renales).

En el 50 % de los casos, la causa de la infertilidad masculina no se conoce.

81

Fisiología femenina antes de la gestación y hormonas femeninas

SISTEMA HORMONAL FEMENINO (p. 1117)

Las funciones reproductoras femeninas están reguladas por interacciones de hormonas procedentes del hipotálamo, la hipófisis anterior y los ovarios. Varias hormonas se encuentran tanto en el hombre como en la mujer.

- La *hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)* es el factor liberador que desde el hipotálamo estimula la secreción de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) por la hipófisis anterior. La progesterona y los estrógenos inhiben la liberación de GnRH.
- La *LH* es segregada por las células basófilas de la hipófisis anterior y estimula el desarrollo del cuerpo lúteo en los ovarios.
- La *FSH* es segregada por las células basófilas de la hipófisis anterior como respuesta a la GnRH y estimula el desarrollo de los folículos en los ovarios.
- Los *estrógenos* y la *progesterona* son hormonas esteroideas segregadas por el folículo y el cuerpo lúteo del ovario.

El período de 28 días del ciclo sexual femenino está determinado por el tiempo necesario para el desarrollo de los folículos y los cuerpos lúteos tras la menstruación y por la retroacción sobre el hipotálamo de las hormonas que segregan.

CICLO OVÁRICO MENSUAL (p. 1118)

En cada ciclo mensual se libera un óvulo maduro del ovario y el endometrio uterino se prepara para la implantación del óvulo fecundado en su momento. Para conseguir todo ello, todas las hormonas del sistema reproductor femenino deben interactuar. Los cambios de las concentraciones sanguíneas de las hormonas más importantes del sistema en el curso de un ciclo de 28 días se ilustran en la Figura 81-1.

Desarrollo folicular

Al comienzo del ciclo mensual no hay folículos maduros ni cuerpos lúteos. Las concentraciones sanguíneas de estrógenos y progesterona se encuentran en sus niveles más bajos (véase la Fig. 81-1). Por esta razón, el hipotálamo no recibe señales inhibidoras que bloqueen la secreción de GnRH. La GnRH que se segrega estimula la secreción de FSH y LH por la hipófisis, y la FSH estimula el desarrollo de 12 a 14 folículos ováricos primarios. Los folículos están rodeados por *células de la granulosa*, que comienzan a segregar líquido en el centro de la estructura; esta se expande para formar un espacio lleno de líquido alrededor del ovocito. En esta etapa, la estructura se denomina *folículo antral.* El líquido contiene muchos estrógenos que difunden a la sangre, aumentando su concentración en esta. Los folículos continúan su desarrollo, estimulados por la FSH, la LH y los estrógenos. Se produce la proliferación de las células de la granulosa, acompañada por el crecimiento de las capas circundantes de *células de la teca* derivadas del estroma del ovario. Con la acumulación de más líquido y el continuo desarrollo, el folículo se denomina ahora *folículo vesicular.*

Tras una semana de desarrollo, aproximadamente, uno de los folículos comienza a crecer más que los demás. El resto, que se desarrolla hasta esta etapa folicular, sufren *atresia* y degeneran; se desconoce la causa de este proceso. El folículo dominante que queda continúa desarrollándose rápidamente

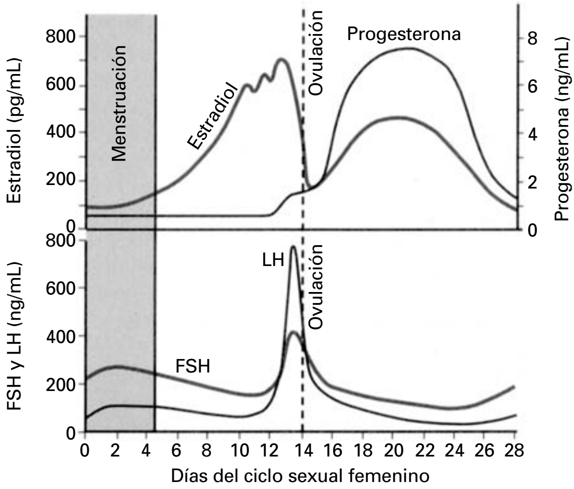


Figura 81-1. Concentraciones plasmáticas adecuadas de las gonadotropinas y de las hormonas ováricas durante el ciclo sexual femenino normal.

con la proliferación de las células tecales y de la granulosa bajo la estimulación de la FSH y los estrógenos. Los estrógenos inducen el desarrollo de receptores adicionales para la FSH y la LH sobre las células de la teca y de la granulosa, lo que constituye un ciclo de retroacción positiva para el desarrollo rápido del folículo maduro.

Debido al crecimiento rápido de la concentración sanguínea de estrógenos (véase la Fig. 81-1), el hipotálamo recibe una señal inhibidora que reduce la secreción de GnRH. Esto supone el cese de la secreción de FSH y LH en la hipófisis; la reducción de la producción de FSH impide el desrrollo de más folículos. El folículo dominante continúa su desarrollo debido a su ciclo de retroacción positiva intrínseco, mientras que los otros folículos involucionan y no aparecen folículos nuevos en desarrollo.

Ovulación

Aproximadamente 12 días tras el inicio del desarrollo folicular, la hipófisis realiza *un incremento de la secreción de LH,* por causas desconocidas. La tasa de secreción aumenta entre 6 y 10 veces.

Junto con este aumento de la LH, las células de la teca comienzan a producir progesterona por primera vez. El flujo sanguíneo en las capas de la teca aumenta en este momento, a la vez que lo hace la tasa de incorporación de líquido al interior de la vesícula. Las células de la teca también incorporan una enzima proteolítica al líquido folicular.

En un punto débil de la pared del folículo, en la superficie del ovario, aparece un saliente o *estigma*. La pared se rompe por el estigma a los 30 minutos de su formación; a los pocos minutos de la ruptura, el folículo se evagina, y el *ovocito* y las capas circundantes de células de la granulosa, que constituyen la *corona radiada*, abandonan la vesícula y pasan a la cavidad abdominal a la entrada de la trompa de Falopio. La ovulación se completa aproximadamente a los 14 días tras la iniciación del desarrollo folicular y 16 horas tras el «pico» de concentración de LH en la sangre.

Cuerpo lúteo

La estructura del folículo que permanece en la superficie del ovario tras la ovulación contiene capas de células de la teca y de la granulosa. La concentración elevada de LH anterior a la ovulación convierte estas células en *células luteínicas,* que crecen tras la ovulación y adquieren un color amarillento; esta estructura se conoce como *cuerpo lúteo.* Las células de la granulosa producen grandes cantidades de progesterona y menores de estrógenos, y las células de la teca segregan los andrógenos androsterona y androstenodiona, que se convierten en su

mayor parte en hormonas femeninas por las células de la granulosa.

Las células del cuerpo lúteo necesitan la estimulación por parte del «pico» preovulatorio de LH para transformarse y proliferar. El cuerpo lúteo produce grandes cantidades de progesterona y estrógenos durante aproximadamente 12 días bajo el estímulo continuo de la concentración descendente de LH. A los 12 días, cuando la concentración de LH es mínima debido a la inhibición retroactiva del hipotálamo por los estrógenos y la progesterona (véase la Fig. 81-1), el cuerpo lúteo degenera y deja de segregar hormonas. A los dos días de la involución del cuerpo lúteo comienza la menstruación (véase más adelante). Al mismo tiempo, la secreción de FSH y LH por la hipófisi anterior comienza a aumentar debido a la ausencia de inhibición hipotalámica por los estrógenos y la progesterona. Conforme aumenta la concentración sanguínea de las hormonas estimulantes de la hipófisis, empieza a formarse un grupo de folículos nuevos, que inician otro ciclo.

■ FUNCIONES DE LAS HORMONAS OVÁRICAS: ESTRADIOL Y PROGESTERONA (p. 1122)

Los ovarios segregan dos clases de hormonas: *estrógenos* y *progestágenos;* el estrógeno más importante es el *estradiol*, y el progestágeno dominante, la *progesterona.* En la mujer no embarazada, casi todos los estrógenos son segregados por los ovarios, mientras que la corteza suprarrenal solo produce cantidades mínimas. Casi toda la progesterona de las mujeres no embarazadas procede del cuerpo lúteo; el folículo maduro solo produce cantidades pequeñas durante el día inmediatamente anterior a la ovulación.

Funciones de los estrógenos

Los estrógenos producen el crecimiento y la proliferación celular de los órganos sexuales femeninos y de otros tejidos relacionados con la reproducción.

Los estrógenos estimulan el crecimiento y el desarrollo del útero y de los órganos sexuales externos femeninos. En la pubertad, la concentración de estrógenos aumenta con rapidez, induciendo un rápido crecimiento de los ovarios, las trompas de Falopio, el útero, la vagina y los genitales externos. El epitelio uterino, el *endometrio*, aumenta su grosor bajo los efectos de los estrógenos, como se verá más adelante.

Los estrógenos estimulan el desarrollo de los tejidos del estroma mamario, el crecimiento de un extenso sistema de conductos y el depósito de grasa en las mamas.

Los estrógenos inducen el crecimiento del esqueleto mediante la estimulación de la actividad de los osteoblastos.

En la pubertad, el efecto sobre los osteoblastos produce un período de crecimiento rápido de los huesos largos, aunque este «estirón» solamente dura unos pocos años porque los estrógenos inducen el cierre de las epífisis óseas. El crecimiento en longitud tiene lugar únicamente en las epífisis, de forma que una vez que estas se cierran los huesos no pueden alargarse más.

Los estrógenos tienen un efecto ligero sobre el aumento de las proteínas corporales y la tasa metabólica. Sí provocan un aumento del depósito de grasa en los tejidos subcutáneos, particularmente en las mamas, las nalgas y los muslos.

Funciones de la progesterona

La función más importante de la progesterona es la inducción de cambios secretores en el endometrio uterino durante la segunda mitad del ciclo sexual mensual. Esto prepara el útero para la implantación del óvulo fecundado. La progesterona tiene un efecto similar sobre el epitelio de las trompas de Falopio, produciendo la secreción de un líquido nutritivo para el óvulo fecundado durante su viaje hacia el útero. La hormona también reduce la excitabilidad y la motilidad de la musculatura lisa del útero.

La progesterona estimula el desarrollo de los lóbulos y alvéolos de las mamas. Este efecto hace que las células alveolares aumenten de tamaño, proliferen y se conviertan en secretoras, si bien las células no producen leche como respuesta a la progesterona.

La progesterona hace que el sistema de control de la temperatura corporal se reajuste aproximadamente 0.3 °C. Este efecto puede utilizarse para determinar el momento de la ovulación, porque la progesterona no se produce hasta el «pico» preovulatorio de LH, que tiene lugar unas horas antes de la ovulación.

El ciclo endometrial mensual y la menstruación

Inducido por la producción cíclica de hormonas ováricas, el endometrio también sufre un ciclo mensual, caracterizado por tres fases: 1) proliferación; 2) desarrollo de cambios secretores, y 3) menstruación.

La fase proliferativa se inicia por la secreción de estrógenos en los folículos en desarrollo. Al comienzo de cada ciclo, la mayor parte del endometrio se ha perdido con la menstruación, y solo queda una delgada capa de estroma endometrial. Las únicas células epiteliales que permanecen se encuentran en las criptas endometriales y en las partes profundas de las glándulas endometriales. Los estrógenos segregados por los folículos en desarrollo durante la primera parte del ciclo estimulan una rápida proliferación de las células epiteliales y

del estroma. Toda la superficie endometrial vuelve a recuperar su epitelio entre 4 y 7 días tras la menstruación. Durante los 10 días siguientes, los efectos estimulantes de los estrógenos causan el desarrollo y engrosamiento del endometrio hasta unos cuatro milímetros de espesor.

La fase secretora se produce por cambios desencadenados por la progesterona. Tras la ovulación, el cuerpo lúteo segrega grandes cantidades de estrógenos y progesterona. El efecto de la progesterona es producir el engrosamiento del endometrio y el desarrollo de sus funciones secretoras. Las glándulas segregan líquido, y las células endometriales acumulan lípidos y glucógeno en su citoplasma. La vascularización del endometrio continúa su desarrollo para responder a las necesidades crecientes del tejido. En el momento culminante de la fase secretora, una semana después de la ovulación, el endometrio tiene un espesor de unos 6 mm.

La menstruación se produce a los dos días de la involución del cuerpo lúteo. Sin la estimulación de los estrógenos y la progesterona producidos por el cuerpo lúteo, el endometrio sufre una rápida involución, hasta aproximadamente el 65 % de su grosor previo. Entonces, aproximadamente 24 horas antes de la menstruación, los vasos sanguíneos que irrigan el endometrio se vuelven espásticos, lo que produce isquemia y, finalmente, la necrosis tisular. En el tejido necrótico aparecen áreas hemorrágicas, y gradualmente las capas externas se separan de la pared uterina. A las 48 horas, aproximadamente, del inicio de la menstruación, toda la superficie del endometrio se ha descamado. La distensión de la cavidad uterina, las concentraciones elevadas de prostaglandina E_2 liberada por los tejidos isquémicos y necróticos, y las concentraciones bajas de progesterona, contribuyen a estimular las contracciones uterinas que expulsan el tejido desprendido y la sangre. El líquido menstrual es habitualmente incoagulable, debido a la presencia de *fibrinolisina*, liberada por el tejido endometrial.

■ REGULACIÓN DE RITMO MENSUAL FEMENINO: INTERRELACIÓN ENTRE LAS HORMONAS OVÁRICAS E HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIAS (p. 1127)

Al principio de cada ciclo mensual comienza a formarse un grupo nuevo de folículos primarios, que segregan concentraciones cada vez mayores de estrógenos en respuesta a las hormonas de la hipófisis, FSH y LH.

Las cantidades pequeñas de estrógenos inhiben intensamente la secreción de LH y FSH a través de un efecto hipofisario directo, aunque los estrógenos también inhiben la secreción hipotalámica de GnRH. La progesterona actúa de forma sinérgica con los estrógenos, pero por sí sola tiene un efecto inhibidor débil.

Conforme aumenta la concentración de estrógenos, la tasa de secreción de las hormonas hipofisarias comienza a caer; sin embargo, y por razones desconocidas, la hipófisis segrega una gran cantidad de LH inmediatamente antes de la ovulación, cuando la concentración de estrógenos es alta. Este «pico» de LH, en un momento en que la secreción de LH «debiera» estar inhibida por la influencia de los estrógenos, desencadena la ovulación y la transformación de las células de la teca y de la granulosa en células luteínicas.

Tras la ovulación, los estrógenos y la progesterona segregados desde el cuerpo lúteo vuelven a inhibir la secreción de LH y FSH.

El cuerpo lúteo también secreta *inhibina*. Al igual que en el hombre, la inhibina en la mujer inhibe la secreción de FSH y, en menor grado, la de LH.

Una vez que la LH baja a concentraciones mínimas, y debido a la influencia inhibitoria de las hormonas del cuerpo lúteo, este involuciona, y la tasa secretora de estrógenos y progesterona cae hacia cero. La formación de LH y FSH aumenta en ausencia de inhibición al comenzar la menstruación, iniciándose la formación de un nuevo grupo de folículos.

Pubertad, menarquia y menopausia

La pubertad es el comienzo de la vida sexual adulta. Está marcada por un incremento gradual de la secreción de estrógenos desde los folículos en formación, inducido por concentraciones crecientes de FSH y LH de la hipófisis.

La menarquia es el comienzo de la menstruación. Marca el primer ciclo del sistema, aunque los primeros ciclos generalmente no incluyen la ovulación.

La menopausia es el período durante el cual el ciclo cesa y las concentraciones de hormonas ováricas caen hasta valores mínimos. La interrupción del ciclo es el resultado de la presencia de un número inadecuado de folículos primarios en el ovario que puedan responder al efecto estimulador de la FSH. En consecuencia, los procesos secretores de estrógenos durante la primera porción del ciclo no son suficientes para desencadenar el «pico» de LH, y no se produce la ovulación. Tras varios ciclos anovulatorios irregulares, la producción de estrógenos cae cerca del cero. Sin inhibición, la tasa de secreción de LH y FSH se mantiene a niveles muy altos durante muchos años tras la menopausia.

■ EL ACTO SEXUAL FEMENINO (p. 1131)

Tanto la estimulación psicológica como la estimulación sexual local son importantes para el éxito de la realización del acto sexual femenino. El deseo sexual está afectado hasta cierto

punto por las concentraciones de estrógenos y testosterona en la mujer; en consecuencia, el deseo puede ser máximo unos días antes de la ovulación, cuando la secreción de estrógenos del folículo es máxima.

Existe tejido eréctil análogo al del pene alrededor del introito y en el clítoris. La dilatación de las arterias que irrigan este tejido está controlada por nervios parasimpáticos que liberan óxido nítrico desde sus terminaciones nerviosas sobre el músculo liso vascular de las arterias. La estimulación parasimpática también produce la secreción de moco por las glándulas de Bartholin, situadas bajo los labios menores.

Con los estímulos psíquicos y sensoriales locales adecuados, se inician los reflejos que causan el orgasmo femenino.

■ FERTILIDAD FEMENINA (p. 1132)

La fertilidad femenina depende de la ovulación en el momento adecuado, la capacidad de los espermatozoides para llegar hasta el óvulo en la trompa de Falopio en las 24 horas siguientes a la ovulación y la capacidad del zigoto para implantarse y sobrevivir en el endometrio. Los diversos problemas que pueden hacer estéril a una mujer pueden resumirse como sigue:

- *Fracaso de la ovulación*, que puede estar producido por:
    1. Obstrucción mecánica de la superficie del ovario debida a: 1) presencia de una cápsula engrosada; 2) cicatrices procedentes de infecciones, y 3) crecimiento excesivo de la superficie por células de origen endometrial, lo que se conoce como *endometriosis*.
    2. Ausencia de un «pico» de LH u otras alteraciones hormonales.
- *Obstrucción de las trompas de Falopio*, muchas veces como resultado de infecciones o de endometriosis.

82

Embarazo y lactancia

FECUNDACIÓN DEL ÓVULO, TRANSPORTE DEL CIGOTO E IMPLANTACIÓN DEL BLASTOCISTO (p. 1135)

El *ovocito primario* sufre una primera división meiótica inmediatamente después de la ovulación, lo que da lugar al primer cuerpo polar expulsado por el núcleo. Con esta división, el ovocito pasa a ser un *ovocito secundario* y contiene 23 cromosomas no emparejados. Unas pocas horas después de que un espermatozoide penetre en el ovocito, el núcleo se divide de nuevo y se expulsa un segundo cuerpo polar, con la formación del *óvulo maduro,* que sigue conteniendo 23 cromosomas no emparejados.

El óvulo entra en la trompa de Falopio (oviducto). En la ovulación, el óvulo y las capas circundantes de células de la granulosa, denominadas *corona radiada* son expulsados directamente a la cavidad peritoneal cerca de la abertura de una de las trompas de Falopio. El epitelio ciliado que recubre las trompas crea una suave corriente que dirige al óvulo al interior.

La fecundación tiene lugar en el interior de la trompa de Falopio. A los 5 ó 10 minutos de la eyaculación, los espermatozoides alcanzan las ampollas, en el extremo ovárico de las trompas de Falopio, gracias a las contracciones del útero y de las trompas. Normalmente, durante el coito se depositan en el cuello uterino unos 500 millones de espermatozoides, de los que solo unos pocos miles llegan a las ampollas de las trompas de Falopio, donde tiene lugar la fecundación.

Antes de que se produzca la fecundación, debe eliminarse la *corona radiada* por la acción sucesiva de muchos espermatozoides que liberan las enzimas proteolíticas del *acrosoma* de la cabeza del espermatozoide. Una vez allanado el camino, un espermatozoide puede fijarse a la *zona pellucida* que rodea al óvulo y penetrar en éste. Los 23 cromosomas no emparejados del espermatozoide forman rápidamente el *pronúcleo masculino*, y ellos mismos se alinean con los 23 cromosomas no emparejados del *pronúcleo femenino* para constituir los 23 pares de cromosomas del óvulo fecundado o *cigoto.*

El *cigoto* se transporta a través de la trompa de Falopio. Se necesitan tres o cuatro días para el paso del cigoto a lo largo de la trompa de Falopio hasta la cavidad uterina. Durante este tiempo, la supervivencia del organismo depende de las secreciones del epitelio de la trompa. Las primeras series

de divisiones celulares tienen lugar mientras el óvulo se encuentra en la trompa de Falopio, de forma que cuando entra en el útero la estructura se denomina *blastocisto*. Poco tiempo después de la ovulación, el *istmo* de las trompas de Falopio (los últimos dos centímetros antes de que la trompa entre en el útero) se contrae espasmódicamente, bloqueando el movimiento entre las trompas y el útero. La entrada final en el útero no se produce hasta que la musculatura lisa del istmo se relaja por la influencia de las concentraciones elevadas de progesterona producidas por el cuerpo lúteo.

El blastocisto se implanta en el endometrio. El blastocisto en desarrollo permanece libre en la cavidad uterina durante tres días más antes de que se inicie la implantación. Alrededor del séptimo día tras la ovulación, las *células trofoblásticas* de la superficie del blastocisto empiezan a secretar enzimas proteolíticas que digieren y licúan el endometrio adyacente. En unos días, el blastocisto ha invadido el endometrio y se ha fijado firmemente a él. El contenido de las células digeridas, que poseen grandes cantidades de nutrientes almacenados, son transportados de forma activa por las células trofoblásticas para ser utilizados como sustratos que facilitan el crecimiento rápido del blastocisto.

■ FUNCIÓN DE LA PLACENTA (p. 1137)

Desarrollo de la placenta

Las células del trofoblasto forman cordones que crecen en el endometrio. Dentro de los cordones crecen capilares sanguíneos procedentes del sistema vascular del embrión; a los 16 días de la fecundación, comienza el flujo sanguíneo en los capilares. Simultáneamente, en el lado materno aparecen senos perfundidos por los vasos uterinos que rodean a los cordones trofoblásticos. Los cordones se ramifican extensamente conforme crecen, formando las *vellosidades placentarias* en cuyo interior crecen los capilares embrionarios. Las vellosidades contienen capilares que transportan sangre fetal, y están rodeadas por senos llenos de sangre materna. Las dos corrientes sanguíneas permanecen separadas por varias capas celulares, sin que exista mezcla de sangre fetal y materna.

La sangre entra en el lado fetal de la placenta procedente de dos arterias umbilicales y vuelve al feto por una única vena umbilical. Las arterias uterinas pares de la madre dan lugar a ramas que proporcionan sangre a los senos maternos y que se vacían en ramas de las venas uterinas.

Permeabilidad placentaria y transporte

El oxígeno difunde desde la sangre materna a través de las membranas placentarias hasta la sangre fetal a favor de un

gradiente de presión. La P_{O_2} media en la sangre de los senos maternos es de unos 50 mm Hg, mientras que en el extremo venoso de los capilares fetales, la P_{O_2} es de 30 mm Hg; el gradiente de presión de 20 mm Hg constituye el impulso para la difusión del oxígeno desde la sangre materna a la fetal.

Varios factores contribuyen a la difusión del oxígeno de la madre al feto.

- La hemoglobina fetal tiene una mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina adulta. Con las presiones parciales de O_2 existentes en la placenta, la hemoglobina fetal puede transportar entre el 20 y el 50 % más de oxígeno que la hemoglobina materna.
- La concentración de hemoglobina en la sangre fetal es un 50 % mayor que en la materna.
- El *efecto Bohr* actúa a favor de la transferencia de oxígeno desde la sangre materna a la fetal. El efecto Bohr tiene que ver con la acción de un aumento de la P_{CO_2} para disminuir la afinidad de la hemoglobina por el O_2. La sangre fetal que entra en la placenta tiene una P_{CO_2} alta, pero difunde rápidamente en la sangre materna a favor del gradiente de presión. En consecuencia, la P_{CO_2} en la sangre fetal disminuye mientras que aumenta en la sangre materna, produciendo un aumento en la afinidad de la hemoglobina fetal por el oxígeno y una disminución de la afinidad de la hemoglobina materna.

El dióxido de carbono difunde rápidamente a través de las membranas placentarias. Incluso aunque el gradiente de presión que dirige la difusión es solamente de 2 ó 3 mm Hg, la molécula de CO_2 es extremadamente soluble en las membranas biológicas y se puede mover fácilmente a través de las capas de la placenta.

El movimiento de sustratos metabólicos como la glucosa y los ácidos grasos a través de la placenta se produce por los mismos mecanismos que operan en otras partes del cuerpo. La difusión de glucosa está reforzada por procesos de difusión facilitada, y los ácidos grasos atraviesan la membrana por difusión simple. Los electrólitos como el sodio y el potasio se mueven tanto por difusión como por transporte activo.

Los gradientes de difusión favorecen el movimiento de compuestos nitrogenados no proteicos, como la urea, el ácido úrico y la creatinina, desde la sangre fetal a la materna.

■ FACTORES HORMONALES EN EL EMBARAZO (p. 1140)

Gonadotropina coriónica humana: Mantenimiento del cuerpo lúteo e inhibición de la menstruación

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona glucoproteica que los trofoblastos comienzan a producir 8 ó 9

días tras la fecundación. Llega a la sangre materna y se une a los receptores de la hormona luteinizante (LH) en las células del cuerpo lúteo. Aproximadamente en este momento, la concentración de LH comienza a bajar; si no se produce la fecundación, el cuerpo lúteo sufre involución y la menstruación tiene lugar a los pocos días. El efecto de la hCG sobre el cuerpo lúteo es el mismo que el de la LH: la hCG mantiene el funcionamiento del cuerpo lúteo y continúa estimulando su secreción de grandes cantidades de estrógenos y progesterona, de forma que el endometrio siga en un estado viable que mantenga las primeras etapas del desarrollo del embrión. Debido a la secreción de hCG, la menstruación no tiene lugar.

Además, la hCG se une a los receptores de LH en las células de Leydig de los testículos de los embriones masculinos; esto estimula la secreción de testosterona, que es esencial para la diferenciación de los órganos sexuales masculinos.

Trofoblastos: Estrógenos y progesterona

Al final del embarazo, la tasa de secreción de estrógenos es aproximadamente 30 veces superior a lo normal. Los efectos de las altas concentraciones de estrógenos son los siguientes:

- Agrandamiento del útero materno.
- Agrandamiento de las mamas de la madre, con el crecimiento de sus conductos.
- Agrandamiento de los genitales externos de la madre.

La progesterona también es necesaria para el embarazo. La tasa de secreción alcanza niveles 10 veces mayores que en los ciclos normales. Sus funciones son las siguientes:

- Inducción del almacenamiento de nutrientes en las células endometriales, que se transforman en *células deciduales*.
- Reducción de la capacidad contráctil de la musculatura lisa del útero, *impidiendo las contracciones*
- Inducción de la secreción de líquidos con abundantes nutrientes en el epitelio de las trompas de Falopio que *mantienen al cigoto* antes de la implantación.
- Inducción de la formación de los *alvéolos mamarios*.

Somatomamotropina coriónica humana

Se trata de la cuarta hormona placentaria, segregada por la placenta en la quinta semana del embarazo. La función específica de la hormona no se conoce, aunque tiene efectos metabólicos similares a los de la hormona de crecimiento. Reduce la sensibilidad de los tejidos a la insulina y disminuye la utilización de glucosa. La somatomamotropina coriónica humana también induce la liberación de ácidos grasos de las reservas lipídicas.

■
EL PARTO (p. 1145)

Aumento de la excitabilidad uterina al final del embarazo

El *parto* es el proceso que da lugar al nacimiento del niño. Hacia el final del embarazo, el útero se vuelve progresivamente más excitable hasta que comienzan las fuertes contracciones rítmicas que expulsan al feto. Los cambios de las concentraciones hormonales y de las propiedades mecánicas del útero y sus contenidos contribuyen a aumentar la capacidad de contracción uterina.

Las hormonas aumentan la capacidad contráctil del útero. Comenzando con el sexto mes de embarazo, la tasa de secreción de progesterona permanece constante, mientras que la tasa de secreción de estrógenos continúa aumentando. Aunque la progesterona reduce la capacidad contráctil de la musculatura lisa del útero, los estrógenos tienen el efecto opuesto. *Como la proporción relativa de estrógenos y progesterona aumenta durante las semanas finales de embarazo, la excitabilidad del órgano se ve incrementada.*

La oxitocina segregada por la hipófisis posterior, puede causar contracciones uterinas. Durante las semanas finales de embarazo, aumentan los receptores de oxitocina en las células del músculo liso del útero. Esto incrementará la intensidad de la respuesta para una concentración dada de hormona. En el momento del parto, la concentración de oxitocina se eleva considerablemente por encima de lo normal. Hay razones para creer que la oxitocina contribuye al mecanismo del parto.

La distensión del cuerpo y el cuello uterinos aumenta la capacidad contráctil del útero. La distensión del músculo liso incrementa su excitabilidad. El tamaño del feto al final del embarazo produce una distensión continua del útero, y los movimientos vigorosos del feto a término causan estiramientos intermitentes en partes de la pared muscular lisa de este órgano. El cuello del útero se distiende enormemente al final del embarazo. Las contracciones iniciadas por la distensión de esta región uterina se extienden hacia arriba a través del cuerpo del útero. Además, la distensión y estiramiento del cuello ponen en marcha reflejos que inducen la liberación de oxitocina en la hipófisis posterior.

Comienzo del parto: Una teoría de retroacción positiva para su inicio

Desde el sexto mes de embarazo, el útero sufre contracciones periódicas lentas y rítmicas llamadas *contracciones de Braxton-Hicks*. Conforme avanza el embarazo, la frecuencia y la intensidad de estas contracciones van en aumento. En un de-

terminado momento la contracción es suficientemente potente y la excitabilidad de la musculatura uterina es elevada, de forma que el efecto de la contracción incrementa aún más la excitabilidad y se inicia otra contracción a los pocos minutos. Si la segunda contracción es más poderosa que la primera, se produce una elevación de la excitabilidad aún mayor, seguida de otra contracción todavía más potente. Parece que este *ciclo de retroacción positiva* funciona durante el parto. El ciclo continúa intensificando la fuerza de las contracciones hasta que se produce la expulsión del feto.

LACTANCIA (p. 1148)

Los niveles elevados de estrógenos y progesterona durante los últimos meses de embarazo inducen los cambios finales en el desarrollo de las mamas que las preparan para la lactancia. Estas hormonas no estimulan la producción de leche por las células alveolares. La formación de la leche se consigue por los efectos de la prolactina, una hormona de la hipófisis anterior que se segrega en cantidades crecientes a lo largo del embarazo. El efecto estimulante de la prolactina está bloqueado por las concentraciones elevadas de estrógenos y progesterona segregadas por la placenta, de forma que no se forma leche hasta después del nacimiento de la criatura. Cuando descienden las concentraciones de estrógenos y progesterona, el efecto estimulante de la prolactina hace que las células de los alvéolos sinteticen leche, que se acumula en los alvéolos y los conductos de las mamas.

La estimulación mecánica asociada a la succión libera un reflejo hacia el hipotálamo, que hace que la hipófisis posterior libere oxitocina. La oxitocina llega a las mamas a través de la sangre y produce la contracción de las *células mioepiteliales* que rodean los conductos galactóforos. La contracción aumenta la presión de la leche que llena los conductos, haciendo que la leche salga por el pezón a la boca del niño. Generalmente, la leche no sale del pezón hasta que el niño no succiona.

Tras el parto, la concentración de prolactina tiende a descender hasta los valores de antes del embarazo. Sin embargo, la estimulación de los pezones por la succión aumenta la liberación de prolactina, que a su vez estimula la producción de leche. Cuanto más dure la succión mayor es la respuesta de la prolactina y mayor la cantidad de leche producida por las mamas. Este sistema de retroacción regulado por el deseo de leche del niño y la duración de la succión proporciona un aporte de leche bien regulado desde el momento del nacimiento hasta que el niño tiene un año de edad o más, cuando sus necesidades de leche son mucho mayores. Cuando el niño va rechazando el pecho, la señal para la secreción de prolactina se interrumpe, y la producción de leche desciende rápidamente.

La prolactina está regulada por la liberación hipotalámica del *factor inhibidor de la prolactina (PIF)*, que se cree que es la *dopamina*. Una liberación elevada de dopamina desde el hipotálamo inhibe la secreción de dopamina en la hipófisis.

Durante la lactancia se interrumpe el ciclo ovárico de la madre, de forma que la ovulación y la menstruación no tienen lugar durante varios meses tras el parto. Se desconocen las causas concretas.

La leche humana está compuesta de un 88.5% de agua, 3.3 % de grasa, 6.8 % de lactosa, 0.9 % de caseína y otras proteínas y minerales. Cuando una mujer está dando de mamar intensamente para suplir las necesidades de un niño grande y de crecimiento rápido, puede segregar entre dos y tres gramos diarios de fosfato cálcico en la leche. Esto puede conducir a una deficiencia de calcio en los huesos si la madre no cuida su alimentación con una alimentación con abundante calcio.

83

Fisiología fetal y neonatal

CRECIMIENTO Y DESARROLLO FUNCIONAL DEL FETO (p. 1153)

Aparato circulatorio. El corazón comienza a latir en la cuarta semana tras la fecundación, aproximadamente a la vez que se forman los primeros eritrocitos no nucleados. Durante los primeros dos tercios de la gestación, los eritrocitos se forman fuera de la médula ósea; solamente en los tres últimos meses de embarazo la mayoría de los eritrocitos se forman en la médula ósea.

Aparato respiratorio. Aunque en el primer y segundo trimestres se producen algunos movimientos respiratorios, estos están inhibidos durante los tres meses finales de la gestación. Esto impide que los pulmones se llenen de desechos del líquido amniótico.

Sistema nervioso. La organización del sistema nervioso central se completa en los primeros meses de gestación. Pero su desarrollo completo e incluso la mielinización total no tienen lugar hasta después del parto.

Aparato digestivo. Hacia la mitad de la gestación, el feto ingiere líquido amniótico y excreta *meconio* por el tubo digestivo. El meconio está compuesto por residuos del líquido amniótico y restos y productos de desecho del epitelio del tubo digestivo. En los dos o tres meses finales del embarazo, la función del tubo digestivo se acerca a su madurez.

Los riñones. Los riñones fetales pueden formar orina comenzando en el segundo trimestre, y el feto orina durante la mitad posterior de la gestación. La capacidad de los riñones para regular con precisión la composición del líquido extracelular no se desarrolla por completo hasta varios meses tras el nacimiento.

ADAPTACIÓN DEL LACTANTE A LA VIDA EXTRAUTERINA (p. 1155)

Comienzo de la respiración. Normalmente, un niño comienza a respirar a los pocos segundos de nacer. Los estímulos para

la activación repentina del sistema respiratorio probablemente son la hipoxia que se produce durante el parto y el brusco enfriamiento de la cara al contacto con el aire. El patrón normal de respiración se establece en el primer minuto tras el parto. En algunos casos, el comienzo de la respiración se retarda; los neonatos pueden tolerar un retraso de 8 o 10 minutos sin respirar sin que se produzcan daños irreversibles; la interrupción de la respiración por más de cuatro o cinco minutos en un adulto tiene consecuencias graves, incluso la muerte.

Expansión de los pulmones al nacer. La tensión superficial de los pulmones, llenos de líquido al nacer, mantiene los alvéolos colapsados. Se necesitan aproximadamente 25 mm Hg de presión inspiratoria negativa para superar la tensión superficial. En el nacimiento, las primeras inspiraciones son poderosas y generan hasta 60 mm Hg de presión negativa intrapleural.

Reajustes circulatorios al nacer

En el nacimiento se producen dos cambios fundamentales en la circulación fetal:

- *Duplicación de la resistencia vascular general* debida a la pérdida de la placenta que tiene una resistencia vascular muy baja: esto incrementa la presión aórtica y las presiones ventricular y auricular izquierdas.
- *Resistencia vascular pulmonar cinco veces menor*, debida a la expansión de los pulmones tras la primera inspiración. El resultado es el descenso de las presiones pulmonar arterial y auricular y ventricular derechas.

A estos cambios primarios les siguen otras alteraciones:

- El *agujero oval (foramen ovale), situado entre las aurículas izquierda y derecha, se cierra* debido a que la presión en el lado izquierdo es mayor que en el derecho.
- El *conducto arterial (ductus arteriosus) entre la arteria pulmonar y la aorta descendente se cierra.*
- El *conducto venoso (ductus venosus) se cierra.* En la vida fetal, este conducto transporta sangre desde la vena umbilical y el lecho portal del feto, evitando el paso por el hígado, directamente a la vena cava inferior.

Con estos ajustes, la circulación fetal se transforma en unas horas en la configuración neonatal.

■ PROBLEMAS ESPECIALES DEL NEONATO (p. 1158)

En el recién nacido, la mayoría de los sistemas de control cardiovascular, hormonal y nervioso no están suficientemente formados y son a menudo inestables.

Sistema respiratorio. Debido a la relativamente pequeña capacidad residual (menos de la mitad del volumen por kilogramo de peso corporal que en un adulto), a la tasa metabólica relativamente alta del recién nacido y a la inmadurez de los componentes nerviosos del sistema de control respiratorio, los valores de los gases sanguíneos fluctúan mucho durante las primeras semanas de vida.

Circulación. *El volumen sanguíneo* en el nacimiento es normalmente de unos 300 mL. Si el niño se deja unido a la placenta durante unos pocos minutos tras el nacimiento, pueden entrar unos 75 mL de sangre adicional en su sistema circulatorio, lo que equivale a una transfusión del 25 % del volumen sanguíneo. Esta sobrecarga puede contribuir a una elevación de la presión auricular izquierda y una tendencia a presentar un edema pulmonar.

Función hepática. *La bilirrubina* formada por la degradación de la hemoglobina de los eritrocitos se excreta normalmente por el hígado en la bilis, conjugada con el ácido glucurónico; sin embargo, el hígado neonatal tiene una deficiente capacidad para conjugar la bilirrubina a la velocidad que se forma. En consecuencia, la concentración de bilirrubina en sangre se eleva durante los primeros tres días tras el nacimiento y vuelve a sus valores normales cuando el hígado alcanza sus capacidades normales. Esta situación se denomina *hiperbilirrubinemia fisiológica*, y en algunos casos se hace evidente como un ligero tinte amarillento de la piel y la esclerótica del ojo.

Además de los problemas potenciales asociados con la conjugación de la bilirrubina la capacidad limitada del hígado durante los primeros días de vida pueden conducir a dificultades en la síntesis de las cantidades adecuadas de proteínas para mantener la presión coloidosmótica, las cantidades adecuadas de glucosa y las cantidades necesarias de factores de la coagulación. Estas limitaciones potenciales de la función hepática mejoran rápidamente en las primeras semanas de vida postnatal.

Equilibrio hídrico y función renal. En relación con el peso corporal, el neonato ingiere hasta siete veces más líquido que un adulto. Además, la tasa metabólica por kilogramo de peso del recién nacido es el doble que en el adulto. Estos y otros factores pueden contribuir a la aparición de problemas del recién nacido en la regulación del equilibrio hídrico, las concentraciones de electrólitos, el pH y la presión coloidosmótica.

Digestión y metabolismo. La capacidad de absorción gastrointestinal y la función hepática del recién nacido están limitadas hasta cierto punto de las formas siguientes:

- *La absorción de almidón* está limitada por una tasa deficiente de secreción de amilasa pancreática, que degrada los hidratos de carbono complejos, como los almidones.

- *La absorción de grasas* no es tan grande en los neonatos como en los niños más crecidos.
- *La capacidad gluconeogénica* del hígado en muchos recién nacidos no es suficiente para mantener la concentración de glucosa sanguínea en concentraciones normales durante largos períodos tras las comidas. Por ello es importante mantener un régimen de tomas frecuentes para el neonato.

Todas estas limitaciones gastrointestinales son aún mayores en los niños prematuros. Las capacidades limitadas de absorción de almidones y grasas empeoran con la ingestión de fórmulas preparadas para el recién nacido a base de leche de vaca. Los hidratos de carbono y las grasas de la leche humana se digieren y absorben con más facilidad que las de los preparados lácteos o leches no humanas.

La *tasa metabólica basal* del recién nacido es doble que la de un adulto por kilogramo de peso, y la proporción superficie-volumen es mucho mayor en el neonato que en una persona adulta. En consecuencia, el control de la temperatura corporal es relativamente inestable, especialmente en los niños prematuros.

UNIDAD

XV

Fisiología de los deportes

84 Fisiología de los deportes

84

Fisiología de los deportes

El estrés que produce sobre el cuerpo el ejercicio físico intenso es muy superior a otros tipos de estrés cotidianos. Por ejemplo, la tasa metabólica aumenta un 100 % en una persona con fiebre alta, pero el metabolismo de un corredor de maratón puede incrementarse en un 2000 % durante una carrera.

■ EL HOMBRE Y LA MUJER DEPORTISTAS (p. 1167)

La fuerza muscular, la ventilación pulmonar y el gasto cardíaco, factores todos relacionados con la masa muscular, tienen en la mujer unos valores entre dos terceras y tres cuartas partes los del hombre. Sin embargo, si se mide en términos de fuerza por centímetro cuadrado de superficie de sección, una mujer desarrolla la misma fuerza de contracción máxima que un hombre: entre 3 y 4 kg/cm^2. Gran parte de las diferencias en los rendimientos deportivos de hombres y mujeres se deben a la menor cantidad de masa muscular de éstas.

La mayor masa muscular masculina está causada en primera instancia por la *testosterona*, que tiene fuertes efectos *anabólicos* sobre el almacenamiento de proteínas, especialmente en el músculo. Incluso un hombre no deportista puede tener hasta un 40 % más de masa muscular que su pareja. En comparación, los *estrógenos* producen en la mujer un mayor depósito de grasa en las mamas y el tejido subcutáneo. Una mujer no deportista puede tener aproximadamente un 27 % de grasa en contraste con el 15 % de un hombre no deportista. Además, la testosterona induce cierto grado de agresividad, que puede tener importancia en algunas prácticas deportivas.

■ LOS MÚSCULOS DURANTE EL EJERCICIO (p. 1168)

La *fuerza contráctil* de un músculo está determinada principalmente por su tamaño. Una persona con músculos grandes es generalmente más fuerte que otra con músculos pequeños. Un músculo cuádriceps con un área en sección de 150 cm^2 tiene una fuerza contráctil máxima de 525 kg. Cuando un atleta utiliza

CUADRO 84-1
Potencia muscular durante el ejercicio

Tiempo	Potencia muscular (kg-m/min)
Primeros 8-10 segundos	7000
Siguiente minuto	4000
Siguientes 30 minutos	1700

el músculo cuádriceps para un levantamiento, recae un enorme esfuerzo sobre el tendón rotuliano. Esta o cualquier otra actividad física intensa hacen que estructuras como las articulaciones, los tendones, los músculos y los ligamentos soporten grandes tensiones. La *fuerza de mantenimiento* de los músculos es alrededor de un 40 % mayor que su poder contráctil máximo que se puede definir como la fuerza necesaria para estirar un músculo una vez que se ha contraído.

La *potencia* de un músculo es la cantidad de trabajo que puede llevar a cabo por unidad de tiempo. La potencia está determinada no solo por la fuerza muscular sino también por la distancia de contracción y el número de veces que lo hace por minuto; generalmente se mide en kg-m/min. La tabla siguiente muestra que la potencia muscular es muy alta durante las primeras fases del ejercicio para decaer después.

En una carrera como los 100 metros lisos se produce un gran «pico» de potencia (Cuadro 84-1), pero con una distancia mayor, los niveles de potencia alcanzados son mucho menores, alrededor de una cuarta parte como mucho. No obstante, la velocidad que se alcanza en los 100 metros lisos es solamente 1.75 veces mayor que la que se consigue en los 10 000 metros.

La *resistencia* depende del mantenimiento del aporte nutritivo al músculo. Como se ve en el Cuadro 84-2, una persona con una dieta con abundantes hidratos de carbono alma-

CUADRO 84-2
Efectos de las reservas de glucógeno sobre la resistencia al ejercicio

Dieta	Glucógeno almacenado en el músculo (g/kg de músculo)	Tiempo de resistencia a la velocidad de maratón (min)
Abundantes hidratos de carbono	40	240
Mixta	20	120
Abudantes grasas	6	85

cena más glucógeno en los músculos, lo que aumenta su resistencia en carreras a velocidades de maratón. Esta es la razón por la que los corredores de maratón toman grandes cantidades de hidratos de carbono, como pasta, el día anterior a la competición.

Sistemas metabólicos del músculo durante el ejercicio

Las fuentes de energía básicas para la contracción muscular son las siguientes:

- El *sistema de fosfágenos*, que consiste en trifosfato de adenosina (ATP) y fosfocreatina.
- El *sistema glucógeno-ácido láctico*.
- El *sistema aerobio*

El trifosfato de adenosina es la fuente de energía básica para la contracción muscular. El ATP, formado por adenosina con tres enlaces fosfato de energía elevada, aporta la energía necesaria a corto plazo de las fibras musculares. El ATP se convierte en difosfato de adenosina (ADP) cuando se elimina un radical fosfato de energía elevada; esto libera 7300 calorías por mol de ATP. La energía se utiliza para la contracción muscular, ya que el ATP se combina con los filamentos de miosina. La eliminación de otro radical fosfato convierte el ADP en monofosfato de adenosina y proporciona otras 7300 calorías por mol de ADP.

La cantidad de ATP presente en el músculo mantiene una contracción máxima solamente durante tres segundos, pero el sistema de fosfocreatina también aporta energía. La combinación del ATP celular con el sistema fosfocreatina se denomina *sistema de energía de fosfágenos.*

La *fosfocreatina (o creatina fosfato)* es la combinación de la creatina con un radical fosfato conectado a un enlace fosfato de energía elevada que, cuando se rompe, rinde 10 300 calorías por mol. Y lo que es aún más importante, las células musculares tienen entre dos y cuatro veces más fosfocreatina que ATP.

La fosfocreatina se combina reversiblemente con el ADP para formar ATP y creatina en la célula. Sin embargo, este sistema de energía de fosfágenos proporciona solamente la energía suficiente para 8 o 10 segundos de contracción máxima, o aproximadamente la energía para una carrera de 100 metros lisos.

El sistema glucógeno-ácido láctico aporta energía mediante el metabolismo anaerobio. El glucógeno almacenado en el músculo se escinde rápidamente en moléculas de glucosa que pueden utilizarse como fuente de energía. La etapa inicial de este proceso se denomina *glucólisis*; se produce sin

la presencia de oxígeno, y se conoce como *metabolismo anaerobio*. En este proceso, el glucógeno se convierte en ácido láctico y rinde cuatro moléculas de ATP por cada molécula de glucosa. Una ventaja de este sistema glucógeno-ácido láctico es que forma ATP 2.5 veces más rápido que el metabolismo oxidativo en las mitocondrias. Este sistema aporta energía para una contracción muscular máxima durante 1.3 a 1.6 minutos.

En períodos de utilización muscular más largos, la energía para la contracción muscular debe proceder del sistema aerobio. En este sistema, la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos se oxidan en las mitocondrias para formar ATP.

La recuperación de los sistemas energéticos tras el ejercicio necesita oxígeno. Una vez se ha completado el ejercicio, las fuentes de energía del músculo deben reponerse. El ácido láctico que se ha formado durante la contracción se convierte en ácido pirúvico y posteriormente se metaboliza oxidativamente o se reconvierte en glucosa (principalmente en el hígado). La glucosa sobrante en el hígado forma glucógeno, que recupera las reservas de glucógeno del músculo.

El sistema anaerobio también se repone tras el ejercicio por dos medios:

- *El incremento de la respiración que se produce tras el ejercicio repone la deuda de oxígeno.* La deuda de oxígeno es el déficit de oxígeno almacenado en el organismo en forma de aire en los pulmones, disuelto en los líquidos corporales y combinado con la hemoglobina y la mioglobina.
- *El glucógeno se repone en el músculo*. Este proceso puede durar días tras un ejercicio extremadamente intenso, y la recuperación depende en gran medida del tipo de alimentación de la persona. Una persona con una alimentación con abundantes hidratos de carbono recupera las reservas de glucógeno mucho más rápidamente que con una alimentación mixta o con abundantes grasas.

El entrenamiento de resistencia refuerza significativamente la fuerza muscular

Si los músculos se ejercitan sin carga, aunque sea durante horas, aumentan poco su fuerza. Si los músculos se contraen con al menos el 50 % de su fuerza máxima unas pocas veces al día y tres veces por semana, se produce un incremento óptimo en su potencia, y la masa muscular crece en un proceso llamado *hipertrofia muscular*. La mayor parte de esta hipertrofia está producida por un aumento del tamaño de las fibras, mientras que el número de fibras aumenta poco. En el músculo ocurren otros cambios durante el entrenamiento, como los siguientes:

- Aumento del número de miofibrillas.
- Hasta un 120 % de aumento de las enzimas mitocondriales.

- Incremento entre el 60 y el 80 % de los componentes del sistema de energía de fosfágenos.
- Incremento de las reservas de glucógeno en un 50 %.
- Aumento del 75 % de los depósitos de triglicéridos.

Fibras musculares de contracción rápida y lenta y los diferentes tipos de ejercicio

Las fibras musculares de contracción rápida proporcionan a una persona la capacidad de contraer su musculatura con rapidez y potencia. *Las fibras de contracción lenta* se utilizan en actividades prolongadas de los músculos de las piernas. Las diferencias entre ambos tipos de fibras son las siguientes:

- Las fibras de contracción rápida tienen un diámetro doble que las lentas.
- Las enzimas que liberan energía de los sistemas de fosfágenos y glucógeno-ácido láctico son entre dos y tres veces más activas en las fibras de contracción rápida.
- Las fibras lentas se usan más para ejercicios de resistencia, especialmente para generar energía aerobia; por ello tienen más mitocondrias que las fibras rápidas.
- Las fibras lentas contienen más mioglobina, una sustancia semejante a la hemoglobina, que se combina con el oxígeno en el músculo.
- La densidad capilar en las fibras lentas también es mayor que en las rápidas.

Las fibras de contracción rápida generan mucha potencia en un período corto, como en un sprint. Por el contrario, las fibras de contracción lenta se utilizan en ejercicios de resistencia, como las maratones.

■ LA RESPIRACIÓN DURANTE EL EJERCICIO (p. 1173)

El consumo máximo de oxígeno aumenta durante el entrenamiento deportivo. El consumo máximo de oxígeno de un varón promedio no entrenado es de 3600 mL/min; esto aumenta hasta 4000 mL/min en un hombre entrenado para el deporte y hasta 5100 mL/min en un corredor de maratón. El consumo máximo de oxígeno crece con el entrenamiento pero los altos valores de los corredores de maratón pueden estar en parte determinados genéticamente por factores como una gran capacidad pulmonar en relación con el tamaño corporal y una gran fuerza de los músculos respiratorios.

En el ejercicio con el máximo esfuerzo la ventilación pulmonar es de 100 a 110 litros/min, pero la capacidad respiratoria máxima supera estos valores en un 50 %. Los pulmones tienen su propio mecanismo de seguridad que puede ser útil si el ejercicio se realiza: a) a gran altitud; b) en un ambiente muy cálido, y c) con trastornos del aparato respiratorio.

La capacidad de difusión de oxígeno aumenta en los deportistas. La capacidad de difusión del oxígeno es la velocidad a la que el oxígeno difunde desde los alvéolos a la sangre por mm Hg de presión de oxígeno. Durante el ejercicio, la capacidad de difusión aumenta en una persona no entrenada desde un valor de reposo de 23 mL/min/mm Hg hasta 48 mL/min/mm Hg. La capacidad de difusión de oxígeno crece con el ejercicio debido principalmente a que todos los capilares sanguíneos del pulmón funcionan con su máxima capacidad, lo que proporciona una mayor superficie para la difusión del oxígeno.

■
EL SISTEMA CARDIOVASCULAR DURANTE EL EJERCICIO (p. 1175)

Como se vio en el Capítulo 20, el flujo sanguíneo a través del músculo aumenta hasta 25 veces en el ejercicio con respecto a lo normal. La mayoría del flujo sanguíneo muscular se produce entre las contracciones, porque en el transcurso de estas últimas los vasos sanguíneos se encuentran comprimidos. Un aumento de la presión arterial durante el ejercicio eleva directamente el flujo. La dilatación de las paredes de las arteriolas por el incremento de presión hace descender la resistencia vascular y eleva el flujo mucho más.

El entrenamiento deportivo aumenta el volumen sistólico y disminuye la frecuencia cardíaca. Si una persona normal comienza un entrenamiento intenso del tipo del aeróbic, aumentan tanto el tamaño del corazón como el gasto cardíaco. El *volumen sistólico* crece, y la frecuencia cardíaca en reposo desciende. El Cuadro 84-3 muestra los resultados del entrenamiento. Obsérvese que el volumen sistólico aumenta solamente un 50 % durante el ejercicio máximo del corredor de maratón, pero la frecuencia cardíaca lo hace un 270 %. El gasto

CUADRO 84-3
Comparación del gasto cardíaco entre corredores de maratón y personas no deportistas

	Volumen sistólico (mL)	Frecuencia cardíaca (latidos/min)
En reposo:		
No deportista	75	75
Maratoniano	105	50
En ejercicio máximo:		
No deportista	110	195
Maratoniano	162	185

cardíaco puede calcularse a partir de los datos de esta tabla con la siguiente fórmula:

Gasto cardíaco = volumen sistólico × frecuencia cardíaca

El aumento de la frecuencia cardíaca da cuenta de una proporción mucho mayor del aumento del gasto cardíaco en el corredor de maratón que el incremento del volumen sistólico.

El corazón limita la cantidad de ejercicio que se puede realizar. Durante el ejercicio intenso el gasto cardíaco alcanza el 90 % de su valor máximo pero la ventilación pulmonar está solamente al 65 % de su valor más alto. El sistema cardiovascular limita, por lo general, la cantidad de ejercicio que se puede realizar.

Durante cualquier tipo de enfermedad cardíaca, el gasto cardíaco máximo desciende, lo que limita la cantidad de ejercicio realizable. Cualquier tipo de afección respiratoria que limite gravemente la ventilación pulmonar o la capacidad de difusión de oxígeno también limita el ejercicio.

■ EL CALOR CORPORAL DURANTE EL EJERCICIO (p. 1177)

El cuerpo produce una gran cantidad de calor durante el ejercicio, y si existen problemas para eliminar este calor del cuerpo, pueden limitar el ejercicio. El calor y la humedad intensos limitan la pérdida de calor y pueden producir un *golpe de calor*, cuyos síntomas son náuseas, debilidad, cefalea, sudoración profusa, confusión, marcha vacilante, colapso e inconsciencia. El tratamiento consiste en reducir la temperatura del cuerpo lo más rápidamente posible.

En circunstancias de temperatura y humedad elevadas también se produce deshidratación durante el ejercicio, que puede causar náuseas, calambres musculares y otras consecuencias. El tratamiento consiste en reemplazar las pérdidas de líquidos, sodio y potasio.

Índice

Nota: Los números de páginas que aparecen en *cursiva* se refieren a figuras; los números de páginas seguidos por una t se refieren a tablas.

A, banda, *44*
a, onda, *65,* 66
Abdomen, dolor referido al, 373
Absorción, 511-515
Acalasia, 517
Accidente cerebrovascular, 429, 478
Acetazolamida, efecto diurético de la, 249, 250t
Acetil-coenzima A, 16
  glucólisis en la producción de, 525
  lipólisis en la producción de, 533, 544
Acetilcolina, 348
  contracción muscular y, 51-53, 58
  efecto sobre la frecuencia cardíaca de la, 74, 87
  efecto sobre los bronquíolos de la, 295
  secreción gástrica estimulada por, 503
  secreción pancreática estimulada por, 505
  sistema nervioso autónomo y, 469-472
Acetilcolinesterasa, 348, 469
  fármacos que bloquean la, 474
  unión neuromuscular y, 52-53
Acetilsalicilatos, alteraciones del equilibrio acidobásico por los, 244
  disminución de la fiebre con los, 564-565
Ácido(s), acetoacético, degradación de los ácidos grasos a, 533-534, 544
  ascórbico, 554
  carbónico, equilibrio acidobásico y, 236-241, *240*
    transporte del dióxido de carbono y, 317
  cítrico, ciclo del, degradación de la glucosa y, 525
    mitocondria y, 12-13, 16
  clorhídrico, gástrico, 503
  cólico, 536
  desoxirribonucleico (ADN), 19-26
    cadenas de doble hélice del, 19-20
    código genético en el, 19-20
    estructura molecular del, 19-21
    formación de cromosomas y, 23
    histonas y, 23, 25
    lectura y reparación del, 24-25
    molde para el ARN, 20-22
    núcleo celular y, *10,* 13
    replicación del, 24-26
    reproducción celular y, 24-26
    transcripción del, 20-22
  fólico, 554

deficiencia de, 258-259, 554
grasos, 531
«libres», 531-532
láctico, 528, 558, 645-646
deshidrogenasa, 528
nicotínico, 553
orgánicos, secreción tubular de, 201
pantoténico, 554
paraaminohipúrico, medición del aclaramiento renal mediante, 211
pirúvico, metabolismo de los hidratos de carbono y, 525
ribonucleico (ARN), 19-21
nucléolo y, 13
Acidosis, 236-238, 240-244, 246t
insuficiencia renal como causa de, 254
tasa neta de excreción de ácido y, 242-243
Acinesia, enfermedad de Parkinson con, 442
Aclaramiento, aparato respiratorio, movimiento ciliar y, 18
osmolar, 216-217
renal, 210-211
Aclorhidria, 518
Acomodación, enfoque del cristalino mediante, 380-381, 399-400
fibras nerviosas sensitivas en la, 356-357
Acoplamiento excitación-contracción, músculo y, 54
Acromegalia, 582
Acrosoma, 629
ACTH (hormona corticotropina), 576, 577t
aldosterona regulada por, 591, 595
glándula suprarrenal regulada por, 591-592, 595, 597-599
Actina, efecto del movimiento ameboide de la, 18
filamentos de, 43, *44*
biología de los, 43-47, *44*
contracción muscular y, *44,* 45-47
enlaces cruzados de los, 43, *44,* 45-46
músculo liso y, 56-57
Activador del plasminógeno tisular, 285
Actividades cotidianas, presión arterial durante las, 129-130
Acueducto de Silvio, 479, 481
Addison, enfermedad de, 599-600
función renal y, 209
Adenilil ciclasa, 572, 589
Adenina, efecto sobre el ADN, 19-21
efecto sobre el ARN, 21
Adenohipófisis, 575-582, 577t
Adenosina, difosfato (ADP), producción de energía y, 17
contracción muscular y, 47
producción mitocondrial de, 16-17
monofosfato cíclico (AMPc), 572, 589
activación de la fosforilasa por la, 524
trifosfato (ATP), 523
contracción muscular y, 47, 645
membrana tubular renal y, 202-204
metabolismo de los carbohidratos y, 523, 527

producción de energía y, 13, 16-17, 523, 527, 557-558, 645
producción mitocondrial de, 12-13, 16-17
ADH. Véase *Hormona antidiurética (ADH).*
ADN. Véase *Ácido, desoxirribonucleico (ADN).*
polimerasa, 24
Adrenalina, secreción suprarrenal de, 127, 468, 472, 591
bronquíolos y, 294-295
flujo sanguíneo regulado por, 123
función renal y, 198
movilización de las grasas y, 535
sistema nervioso autónomo y, 469-472
Afasia, 449
receptiva (relacionada con la audición), 406
Aglutinación, anticuerpos en la inducción de la, 272
Aglutininas, grupo sanguíneo, 277
Aglutinógenos, grupo sanguíneo, 277
Agua, 183-185, 184t, 186t. Véase también *Líquido(s).*
absorción intestinal de, 511-512, 514
citoplasma y, 9-11, 30, 32
consumo de, función renal relacionada con el, 133-136, *134,* 139-140
mecanismo de la sed y, 221
difusión y, 29-32
efectos de la insuficiencia cardíaca relacionados con el, 161-165
eliminación de, presión arterial y, 133-136, *134,* 139-140
deshidratación y, 177, 649
función renal en la, 133-136, *134,* 139-140
fisiología del intercambio de aire y, 306-308, 307t
libre, aclaramiento de, 216-217
presión parcial debida al, 306
presión de vapor del, 306
efecto de la altitud sobre la, 333
procesamiento renal del, 582-584
curva de eliminación del, 133-136, *134*
insuficiencia renal y, 253-254
reabsorción tubular del, 193-194, 201-207
regulación hipotalámica del, 458, 583
regulación de la presión arterial mediante el, 133-136, *134,* 139-140
Agujero, de Luschka, *479*
de Magendie, *479*
de Monro, *479*
Agujeros, proteína formadora de, células T citotóxicas y secreción de, 273-274
Aire, atmosférico, 305-308, 307t
conducción de sonidos a través del, 401-404
espacio muerto, 293-294, 308, 311
espirado, 307t, 308
humidificado, 306-308, 307t
inspirado, 305-308, 307t
intercambio de, 305-312
difusión en el, 305-306, 308-310
dióxido de carbono en el, 305-312, 307t, 320-322

efecto del ejercicio sobre el, 310, 646, 647-648
nitrógeno en el, 305-308, 307t
oxígeno en el, 305-312, 307t, 320-322
membrana respiratoria y, 308-310, 320-322
Alarma, respuesta de, presión arterial influida por, 128-129
sistema nervioso autónomo en la, 473
Albinismo, visión en el, 386
Albúmina, 540
transporte de lípidos por la, 531
Albuterol (salbutamol), 473
Alcaloides, sabor amargo de los, 409-410
Alcalosis, 235-246, 246t
Alcohol, cefalea debida al, 374
metílico, trastornos del equilibrio acidobásico por el, 244
Aldosterona, 591, 593-595, 599
exceso de, alcalosis por, 245
función renal y, 227, 232, 593-595
hipertensión y, 138-139
inhibidores de la, acción diurética de los, 249, 250t
regulación de la, 591, 593-595
regulación del potasio por la, 231-232, 593-595
síntesis y secreción de la, 591, 593-595
Alergia, respuesta inmunitaria en la, 275
shock debido a, 178
Aleteo, auricular, 91
Alimentación, 550-552
conducta asociada a la, 413, 458
regulación hipotalámica de la, 412-413, 458, 550-551
vías olfativas relacionadas con la, 412-413
Alimentos, 549-555. Véase también *Dieta; Alimentación; Nutrientes.*
absorción de, 513-514
antígenos de grupo sanguíneo presentes en los, 277
determinación en el uso de los, 549-550
digestión de los, 509-511
disponibilidad de energía en los, 549-550
inanición y, 552
ingestión de los, 495-496
procesos mecánicos en la, 495-496, 550-551
factores reguladores de la, 550-551
obesidad y, 552-553
sentido del gusto y, 409-411
transporte gastrointestinal y mezcla de los, 495-499
Almidón, digestión del, 509
Aloinjerto, 278
Altitud, 317, 328, 333-336, 334t
Alvéolos, 305-310
atelectasia de los, 327
factores de evitación de la, 291
cociente ventilación/perfusión en los, 310-312, 312t
efecto de la altura sobre los, 333-336, 334t
mezcla y recambio de aire en los, 305-308, 307t
oxígeno en los, 299, 305-310, 307t

paredes de los, naturaleza delgada de las, 301
presión del aire en los, 290, 294
parcial de gas, 305-310, 307t
Alzheimer, enfermedad de, 465
Amacrinas, células, retinianas, 390-391
Ambenonio, 474
Amígdala, 460
control de la alimentación relacionado con la, 551
efecto sobre el sistema límbico de la, 460
Amilasa, 502, 504, 509
Amiloide, placa formada por, 465
Amilorida, efecto diurético de la, 249, 250t
Aminoácidos, absorción de los, 513, 539-540
concentración plasmática de, 539
esenciales y no esenciales, 540-541
líquido extracelular y, 185t
líquido intracelular y, 185t
metabolismo de los 539-540, 545
respuesta del glucagón frente a los, 606
respuesta de la insulina frente a los, 605
transporte de membrana de los, 34, 539
Amnesia, anterógrada, 453, 459-460
Amoníaco, 241-242
toxicidad del, 541, 545
Amorfosíntesis, 365
Ampolla, canal semicircular con, 431
Anafase, 26
Anafilaxia, basófilos en la, 267
shock por, 178-179
sustancia de reacción lenta de la, 267
Analgesia, 371-372
Andrógenos, suprarrenales, 591, 592, 598, 599
testiculares, 617, 619, 620
Androstendiona, mujer y producción de, 624
producción suprarrenal de, 592, *592*
Anemia, aplásica, 260
células falciformes, 260-261
gasto cardíaco elevado debido a, 147-148
hemolítica, 260-261
insuficiencia renal como causa de, 254, 258
macrocítica, 554
megaloblástica, 260
perniciosa, 258-259, 518, 554
Anestesia, shock debido a, 177-178
Anfetaminas, 473
Angina de pecho, 158-159
Angiogénesis, 122
Angiogenina, 122
Angiotensina, aldosterona regulada por la, 591, 593-595
flujo sanguíneo regulado por la, 123
función renal y, 198-199, 209, 221, 226-227
presión arterial regulada por la, 138-140, 143
sistema renina-angiotensina y, 138-140, 143

Anhidrasa carbónica, equilibrio acidobásico y, 236, *240*
inhibidores de la, efecto diurético de los, 249, 250t
Ano, inervación del, 489
Anorexia nerviosa, 552
Antealimentación, sistemas de control mediante mecanismos de, 8
inhibición neuronal por, 359
Anticoagulantes, clínica, 286
endógenos, 284-285
Anticodones, 21-22
Anticuerpos, activación del complemento y, 272-273
antígenos formando complejos con los, 168
células B productoras de, 271-272
grupo sanguíneo y, 277-278
reacciones de inactivación inducidos por, 272
respuesta inmunitaria y, 270-273
sensibilización y, 275
valvulopatía por, 168
Antígenos, activación del complemento y, 272-273
anticuerpos formando complejos con los, 168
eritrocitarios, 277-278
grupo sanguíneo, 277-278
leucocitarios (HLA), 279
respuesta inmunitaria estimulada por, 269
valvulopatía y, 168
Antigravedad, músculos, 429-430
control cerebral de los, 455-456
Antiplasmina, 285
Antitrombina, prevención de la coagulación mediante, 284, 285
Antro, gástrico, 492t, 496
Anuloespiral, terminación nerviosa, 418
Aorta, *65*, 65-68
calibre de la, 96
coartación de la, hipertensión por, 141
presión en la, *65*, 65-68, 129-130
Apéndice, dolor referido desde el, 373
Apertura, acetilcolina, 51-52
química, 30-31
voltaje, 30, 39-40
Apetito, 550-551
Aplysia (caracol), sistema de memoria en, *452*, 452
Apocrinas, glándulas, control nervioso autónomo de las, 471
Apoferritina, 260, 545
Apotransferrina, 259
Apraxia, motora, 426
Aprendizaje, corteza cerebral y, 447-453
Área, de asociación límbica, 448
reticular inhibitoria, 456
Argyll Robertson, pupila de, 400
ARN. Véase *Ácido ribonucleico (ARN).*
polimerasa, 21, 22-23
Arritmia(s), 87-91
Arteria(s), 95-100. Véanse también las arterias específicas.
aparición de vasos colaterales en las, 122-123

barorreceptores en las, 87, 129-131
coronarias, 155-159
angina de pecho y, 158-159
aterosclerosis y, 156-157
espasmo de las, 156-157
infarto miocárdico relacionado con las, 156-159
síndrome del robo en las, 158
vasos colaterales asociados a, 157
«endurecimiento» arteriosclerótico de las, 102-103, 536-537
hepática, 543
inervación de las 125-127
renal, 195-196
resistencia vascular en las, 98-102, 133-136
retiniana, 383, 386
umbilicales, 630
Arteriolas, 95-100, 107-108
calibre de las, 96
microcirculación y, 107-108
porcentaje del volumen sanguíneo en las, 96
presión sanguínea en las, 97
transición capilar de las, 107
túbulo renal irrigado por las, *194,* 195, 252
Arteriosclerosis, 536-537. Véase *Aterosclerosis.*
accidente cerebrovascular, 478
placas causadas por, 536
enfermedad de Alzheimer, 465
Ascitis, 543-544
Asma, 327
reacción inmunitaria en el, 275
Aspirina, alteraciones del equilibrio acidobásico por, 244
reducción de la fiebre con, 565
Asta anterior, 417
Áster, mitosis y, 25-26
Astereognosis, 365
Astigmatismo, 381
Ataxia, 440
Atelectasia, 327
Aterosclerosis, 536-537. Véase también *Arteriosclerosis.*
accidente cerebrovascular debido a, 478
arteria renal, 252
arterias coronarias afectadas por, 156-157
definición de, 536
fisiología de la, 536-537
lipoproteínas en la, 532, 536-537
placas de la, 536-537
síndrome del seno carotídeo debido a, 87
ATP. Véase *Adenosina trifosfato (ATP).*
sintetasa, 17
Atropina, 474
relajación bronquiolar por, 295
Audición, 401-407
análisis de la corteza auditiva en la, 405-406
intensidad del sonido y, 404-405

mecanismo de localización de la, 406
rango de frecuencia de la, 404-405
receptores de la, 403-404
transmisión del sonido en la, 401-406
trastornos de la, 406
vías nerviosas de la, 405-406
Aurícula(s), bradicardia con afectación de la, 87
ciclo cardíaco y, *65,* 66
comunicación entre las, 171
contracción prematura de las, 89
derecha, presión en la, 104-105, 145-146, *149,* 149-150
fibrilación de la, 91
flúter con afectación de la, 91
función de bomba de las, 66
hormona natriurética y, 210
izquierda, 298
respuesta de distensión de las, 130, 131, 146
sonidos cardíacos causados por las, 168
taquicardia con afectación de la, 87, 89, 91
vías de conducción de la, 71-73, 88-89
Auscultación. Véase también *Ruidos cardíacos.*
medición de la presión sanguínea y, 103-104
Ausencias atípicas (crisis de pequeño mal), 464
Autacoides, función renal regulada por, 198
Autoinjerto, 278
Autoinmunidad, 274-275
glándula tiroides afectada por, 590
valvulopatía causada por, 168
Automatismo, iniciación del latido cardíaco por, 71, 73
homeostasis y, 8
Aviación, 333-337
Axones, 42, 345
músculo liso y, 58
Ayuno, respuesta del glucagón al, 606-607
respuesta de la hormona de crecimiento al, 581
Azúcares, 509-510, 513, 523-524. Véanse también *Hidratos de carbono.*

Bacterias, procesamiento en los ganglios linfáticos de las, 116
úlcera péptica por, 518
Bainbridge, reflejo de, 146
Banda H, *44*
Barorreceptores, 129-131
frecuencia cardíaca regulada por, 87
mecanismo de puesta en marcha de los, 130
sistema líquido renal-corporal y, 226
Barrera, hematocefalorraquídea, 481
hematoencefálica, ion bicarbonato y, 320
células endoteliales en la, 481
ion hidrógeno y, 320
Bases, ADN y, 19-21
ARN y, 21
tripletes de, 19-20

Basófilos, 263, 267
génesis de los, 263
heparina producida por los, 284-285
histamina liberada por los, 124, 267
regulación del flujo sanguíneo y, 123
respuesta inflamatoria de los, 267
sustancia de reacción lenta de la anafilaxia en los, 267
Bastones, 381-382, 386-388
Bazo, función de reservorio de sangre del, 106
Belios, unidad, 405
Beriberi, flujo sanguíneo alterado por el, 119
deficiencia de tiamina en el, 553
gasto cardíaco elevado debido a, 147, 165
Beta, ondas, 463
Betaoxidación, 533, 544-545
Betz, células de, 427
Bicapa lipídica, 11, 29-31
Bicarbonato, equilibrio acidobásico y, 236-241, *240,* 243-245, 246t
filtración renal del, 203t
líquido extracelular y, 7t, 185t
líquido intracelular y, 185t
pH y, 237-238
saliva y, 502
sistema de amortiguación del, 236-238
«titulación» del ion hidrógeno en el, 239-240
transporte de dióxido de carbono en forma de, 317-318
Bicarbonato sódico. Véase también *Bicarbonato.*
equilibrio acidobásico y, 236-237
Bilirrubina, 506, 546-547
neonatal, 639
Bilis, 506, 545-546
digestión de las grasas y, 511
Biliverdina, 546
Blastocisto, 630
Bloqueo cardíaco, arritmia por, 88
auriculoventricular, 74, 88
de rama, 82, 85
Bocio, 589-590
Bohr, efecto, 631
Botones sinápticos, 346-349
Bowman, cápsula de, *194,* 195-197
glándulas de, área olfatoria nasal con, 412
Boyle, ley de, 339
Bradicardia, 87
Bradicinina, regulación del flujo sanguíneo y, 124
Braxton-Hicks, contracciones de, 633-634
Broca, áreas de, afasia asociada con, 449
lenguaje y, aspectos motores del, 426, 448
Brodmann, áreas de, auditivas, 406
función motora y, 425-426
movimientos y campos oculares en las, 426
rotación de la cabeza y, 426
sensibilidad somática y, 365

visión y, 396
Bronquíolos, 294-295
cortocircuito venoso en los, 314
flujo sanguíneo en los, 297, 314
Bronquios, 294-295
flujo sanguíneo en los, 118t
Brown-Séquard, síndrome de, 374
Brunner, glándulas de, 506-507
Bulbo, olfatorio, 412, 413
raquídeo, procesamiento del dolor en el, 371-372

C (kilocaloría), 558
C, péptido, 601
c, onda, *65,* 66
Cabeza, 426, 431-432
Cadenas nucleares, fibras musculares con, 418-419
Calcio, 555, 609-616
absorción intestinal de 512, 609-610
bomba de, contracción muscular y, 54, 60
contracción muscular y, 45, 46, 54, 58-60, 64
contractilidad cardíaca y, 70
control del flujo sanguíneo y, 123
disminuido, 233
elevado, 233
excreción fecal de, 232
gestación y, 635
hormona paratiroidea y, 233, 611-612, 614
lactancia y agotamiento del, 635
líquido extracelular y, 7t, 185t, 232-233, 609-614
líquido intracelular y, 185t
mecanismos de regulación del, 232-233, 611-614
osteoporosis y, 615
requerimientos del, en la coagulación, 284
reserva ósea de, 611
transporte de membrana del, 34
vitamina D y, 609-610
Calcitonina, 613
Cálculos renales, filtración glomerular alterada por, 197
insuficiencia renal y, 251
en la vesícula biliar, obstrucción de conductos biliares por, 546
obstrucción del conducto pancreático por, 519
Calmodulina, músculo liso y, 57
Calor, conducción del, 562
dolor debido al, 375-376
ejercicio físico y producción de, 649
evaporación y, 562
movimiento del aire y, 562
pérdida corporal de, 561-564
producción corporal de, 558
producción metabólica de, 558-559, 561, 564
radiación del, 561-562
receptores sensitivos del, 375-376

Calorías. Véase también *Energía.*
equivalente de oxígeno en, 559
equivalente de pérdida de calor en, 562
glucosa y aporte de, 524-525
requerimientos energéticos diarios y, 559
reserva adiposa en gramos y, 552
reserva de ATP y producción de, 12-13, 16-17, 523, 527, 645
tasa metabólica basal y, 558-559
Calsecuestrina, contracción muscular y, 54
AMPc (adenosina monofosfato cíclico), 524, 572, 589
Campos visuales, 398, 426
Canal(es), para el calcio, lento, músculo cardíaco y, 64
iónicos, membrana celular con, 11, 29-32
apertura de los, 30-31
acetilcolina, 51-52
química, 30-31
neuronal, 347
voltaje, 30, 39-40
mecanismos de transporte en los, 11, 29-32
proteicos, 30-31
semicirculares 431-433
Capa, molecular, cerebelosa, 436, *437*
nuclear, retina, 385
parvocelulares, 396
plexiforme, retiniana, 385, 390
Capacidad, inspiratoria, 292, 293
residual funcional, 292, 293
vital, 292, 293
Capilares, 95-100
altitud y, 336
cerebrales, 478-479, 481-482
estructura de los, 107-108, 111
flujo sanguíneo pulsátil y, 107-108
distensión y sección con afectación del, 120, 121
fuerzas y presiones sobre los, 97, 108-114, *111,* 113t
intercambio de líquidos y, 109-114, *111,* 113t, 143, 185
intercambio de nutrientes y, 108-109
mecanismos del edema y, 114, 190-191
músculo liso y, 107
pared de los, 107-108, 111, 113t
células endoteliales de la, 107-108, 121, 122
fuerzas de distensión sobre la, 121
permeabilidad de los, 107-108, 185, 301
porcentaje del volumen sanguíneo en los, 96
poros de los, 107-108, 111
presión sanguínea y, 143
pulmonares, 97, 298, 300-302, 309
shock y, 175
superficie transversal total de los, 97
túbulo renal irrigado por, 193-196, *194*
Cara, 448
señales somaticosensoriales procedentes de la, 363, 364

Caracol *(Aplysia),* sistema de memoria en el, 452, *452*
Carbaminohemoglobina, 318
Carbonato cálcico, cristales de, vestibulares, 431, 432
Carboxipolipeptidasa, pancreática, 504, 510
Cardíaco. Véanse también las entradas de *Corazón*.
Cartografía, corteza motora, 425-426
  corteza sensitiva, 364-365
Castigo y recompensa, centros de, 459
Cataratas, 381
Cavidad, bucal, inervación de la, 489
  nasal, área olfatoria de la, 411-412
Cayado aórtico, barorreceptores en el, 129, 130
Cefalea, 374-375
Cefalinas, metabolismo de las, 535-536
Ceguera, nocturna, deficiencia de vitamina A en la, 387, 553
  «para palabras», 449
  «para sabores», 410
Célula(s), 9-26
  alfa, secreción de glucagón por las, 601
  B, secreción de anticuerpos por las, 271-272
    clonos y, 271
  beta, secreción de insulina por las, 601
  bipolares, retinianas, 390-392
  caliciformes, intestinales, 507
    epitelio respiratorio con, 295
  cebadas (mastocitos), 267
    liberación de histamina por las, 124
    producción de heparina por las, 284-285
    regulación del flujo sanguíneo y, 124
  en cesta, 437
  citolíticas 274
  deciduales, endometriales, 632
  delta, 601, 607
  endoteliales, barrera hematoencefálica y, 481
    barrera hematocefalorraquídea, 481
    cardiopatía isquémica y, 156
    lesiones por sección y, 121
    pared capilar y, 107-108, 121, 122
    prevención de la coagulación y, 284
  estrelladas, cerebelosas, 437
  estructura básica de la, 9-13, *9,* 15
  fusiformes, capa cortical de, 447
  G, 492t, 503
  ganglionares, clases de, 392-393
    retinianas, 85, 390, 392-394
  gigantes de Betz, 427
  gliales, capilares soportados por, 479
  granulares, corteza cerebelosa, 436-437, *437*
    corteza cerebral, 447
  de la granulosa, 622-624
  homeostasis controlada por la, 4-8
  horizontales, retinianas, 390-391
  intercaladas, túbulo renal, 206

interplexiformes, retinianas, 390
líquido extracelular regulado por la, 4-8, 7t
luteínicas, 623-624
mecanismos energéticos en la, 16-17
mecanismos de fagocitosis de la, 14-15
mecanismos de locomoción de la, 17-18
mecanismos reguladores selectivos post en la, 19-26
mioepiteliales, conductos mamarios con, 634
mucosas, gástricas, 502
número total de, 3
orgánulos de la, 9-13, *10*
parafoliculares, secreción de calcitonina por las, 612-613
parietales, 502-503
factor intrínseco secretado por las, 258, 503, 518
pépticas (principales), 502
pilosas, olfatorias, 412
detección de sonidos por las, 403-404
vestibulares, 431, 432
piramidales, capa cortical de, 447
plasmáticas, 271
principales, efecto de la aldosterona sobre las, 594
secreción de potasio por las, 231, 593-594
túbulo renal, 206, 594
progenitoras pluripotenciales, células B derivadas de las, 270
células T derivadas de las, 270
eritrocitos derivados de las, 257
leucocitos derivados de las, 263, 270
reproducción y replicación de la, 24-26
síntesis de proteínas por la, 12, 13, 19-26
sistemas funcionales en el interior de la, 14-26
sistemas orgánicos dependientes de la, 3-8
T, citotóxicas, 273-274
cooperadoras, 273-274
supresoras 273-274
Cemento, dentario, 616
Centríolo, 9, *10*
Centro(s), neumotáxico, 319
respiratorio, 319, 320, 322
vasomotores, localización cerebral de los, 126-127, 131
Centrómero, 25
Cerebelo, 435-440
alteraciones clínicas relacionadas con el, 439-440
circuitos neuronales del, 436-437, *437*
funciones del, 438-439
hemisferios del, 435-436
interneuronas del 437
núcleos del, 435-436, *437*
sistema motor y, 435-440, *437*
vías de entrada al, 436, *437*
vías de salida del, 436, *437*
Cerebro, 364-365, 370-372. Véase también *Cerebelo; Corteza cerebral.*
accidente cerebrovascular, 478

anatomía del, 435-437, *441,* 447-451, 479
áreas somaticosensoriales del, 364-365, 370-372
centros vasomotores del, 126-127, 131
control del apetito y, 550-551
control del flujo sanguíneo relacionado con el, 121
control neurohormonal del, 456-457
corteza del. Véase *Corteza cerebral.*
centros vasomotores de la, 126-127, 131
respuesta isquémica de la, 131
diabetes y, 482-483
edema del, 482
flujo del líquido cefalorraquídeo en el, 479, *479*
barrera relacionada con el, 481-482
flujo sanguíneo en el, 477-479
barrera relacionada con el, 320, 481
volumen del, 118t
hemisferios del, cerebelosos, 435-436
corteza de los, 448-449
hormona tiroidea y, 589
insulina y efecto en el, 603-604
metabolismo en el, 482-483
neurotransmisores en el, 456-457
presión del líquido intersticial en el, 111
procesamiento del dolor en el, 367, 370-372
sistema límbico del, 457-460
sistemas de activación del, 455-457
zonas de memoria en el, 453
Cerrojo, mecanismo de, músculo liso y, 56-67
Cérvix, gestación y, 633
Cetogénesis, glucagón y, 606
Cianosis, hipercapnia como causa de, 329
Cianuro, intoxicación por, aumento del flujo sanguíneo en la, 118
Ciclo cardíaco, *65*, 65-70
aurículas en el, *65*, 66
electrocardiografía del, *65*, 77-85
mecanismos reguladores del, 69-70
producción de trabajo durante el, 68-69
secuencia de acontecimientos en el, *65*, 65-70
sistema nervioso autónomo y control del, 70, 74-75
ventrículos en el, *65,* 66-70
Ciclosporina, prevención del rechazo y, 279
Ciego, válvula ileocecal y, 490, 498
Cigoto, 629
Cilios, epitelio respiratorio con, 18, 295
movimiento celular y, 18
receptores auditivos con, 403-404
receptores olfatorios con, 412
sistema vestibular y, 431, 432
Cinetocilios, receptores auditivos con, 403-404
sistema vestibular con, 431
Cininógeno, 283
Circulación, 95-179
calibre de los vasos y, 96-97

consideraciones generales acerca de la, 95-98
control sintomático de la, 125-131
coronaria, 155-159
esplácnica, 491, 494, 543
estimulación parasimpática y, 125-126
fetal, 630, 637
hepática, 543-544
insuficiencia de la. Véase *Shock*.
ley de Ohm aplicada a la, 146-147
leyes físicas de la, 98-100
líquido extracelular y, 4, 184, 190-191
naturaleza en circuito de la, 95-97
naturaleza pulsátil de la, 97
neonatal, 638, 639
pulmonar, 297-303. Véase también *Vasculatura pulmonar.*
regulación de la, 95-100
nerviosa, 125-131
renal, 133-136, *134,* 195-196, 198-200
alteración de la, 140-142
hipertensión relacionada con la, 140-142
resistencia vascular en la, 98-102
sistema nervioso autónomo y control de la, 125-131
volumen de la, 118t, 195-196
Circunvolución, de Heschel, 405
precentral, 425
Cirrosis, 543
alteraciones hídricas debidas a, 230
Cisternas, cerebrales, *479*, 479
Citocromo, sistema del, necesidad de hierro en el, 259
fosforilación oxidativa y, 525-526
Citoplasma, 9-18
aspectos funcionales del, 10-13, 15
estructura del, *10*
Citosina, ADN y, 19-21
ARN y, 21
Citrato, prevención de la coagulación por, 284
Clonos, huso muscular y, 420
Clorotiazida, acción diurética de la, 249, 250t
Cloruro, desplazamiento del, 317-318
líquido extracelular y, 7t, 185t
circulación renal de, 203t
líquido intracelular y, 185t
Coagulación, 281-286
factores de la coagulación, 281-284, 554
producción hepática de, 546, 554
inhibidores farmacológicos de la, 286
requerimientos de vitamina K para la, 282, 285, 555
tromboembolia por la, 286
Coágulo sanguíneo, 281-286
disolución del, 285
hemostasia y, 281
inhibidores farmacológicos de la coagulación, 286
mecanismo de formación del, 281-284

prevención de la formación de, 284-285
tiempo de retracción de, 281
vasos de pequeño calibre afectados por, 175
Coartación, aórtica, hipertensión por, 141
Cociente respiratorio, 550
Cóclea, 401-405
Código genético, 19-20
Codones, de finalización de cadena, 22
ARN con, 20, 21
Coito, femenino, 627-628, 629
masculino, 618
Colágeno, formación de hueso y, 611
espacio intersticial y, 109
Cólera, pérdida de electrólitos y agua en el, 512
Colesterol, bicapa lipídica y, 11
cardiopatía isquémica y, 156
desmolasa, 592, 594
endógeno y exógeno, 536
esterasa, 504-505
metabolismo del, 531, 533, 535-537, 544-545
Colina acetiltransferasa, 348
Colitis, 519
ulcerosa, 519
Colon, enfermedades del, 519-520
formación de heces en el, 514-515
función secretora del, 507
haustras del, 498
inervación del, 489-490
movimientos del, 498-499
reflejos relacionados con el, 490
Color, ceguera para el, 389-390
grupos neuronales del, 396
heces y, 515
oponente, mecanismo del, 394
precisión en la percepción del, 389-390, 398
Columela, 403
Columnas, de dominancia ocular, 397
dorsal, núcleos de la, función somaticosensorial de los, 363-364
Coma, diabético, metabolismo cerebral en el, 483
hepático, 541
Comisura anterior, 450-451
Complemento, 272-273
Comunicación interventricular 171
Concentración, difusión y, 29, 31, 32, 38, 109
fuerza eléctrica relacionada con la, 38
potencial de membrana y, 37-39
presión osmótica y, 32
Conducción, 42, 355-360, *358*
electrotónica, dendritas y, 345-346
neuronas de la visión con, 391
fibras nerviosas y, 42, 355-360, *358*
saltatoria, 42

sensitiva, 357, *358,* 370
fibra muscular esquelética, 53
velocidad de, 42, *358*
fibra de Purkinje, 73-74
músculo cardíaco, 72t, 72-73
neurona motora, 417-418
Conducta, 455-460
alimentaria, 412-413, 458
área de asociación cortical cerebral y, 448, 450
castigo/recompensa y, 459
hipotálamo y, 459
psicótica, 465
sistema límbico y, 457-460
vías olfatorias neurales y, 413
Conductancia, 99
Conducto, arterioso, neonatal, 638
permeable, 102-103, 171
deferente, 618
torácico, flujo de linfa en el, 114-115
venoso, neonatal, 638
Conexiones nerviosas centrífugas, vía auditiva y, 406
vía olfatoria y, 412
Conn, síndrome de, 599
función renal y, 209
Conos, 386
agudeza visual y, 381-382
potencial de membrana de los, 388
visión del color y, 389-390
Consciencia, 451, 455-456
Contracciones, uterinas, 633-634
Contraste, percepción visual y, 391, 393, 397
Convulsiones, epilepsia y, 464
tónico-clónicas generalizadas, 464
Corazón, 63-91
arritmias del, 87-91
cardiopatías congénitas, 170-172
circulación coronaria del, 155-159
consumo de oxígeno por el, 68, 647-648
contractilidad del, 70
ejercicio físico y, 648t, 648-649
enfermedad isquémica y, 156-159
función de bomba del, *65,* 63-70
inervación del, 70, 74-75, 125-127
neonatal, 638
poscarga del, 69
potencial de acción en el, 64
precarga del, 69
regulación del, 68-75, 125-126, 458
relaciones presión-volumen en el, *65,* 68-69
ritmo del, *65,* 71-75
alteraciones del, 87-91
sistema de conducción del, 71-75
alteraciones del, 88

bloqueo del, 74, 88
días del, 71-73, 88-89
focos ectópicos en el, 74, 88-89
frecuencia de descarga en el, 73-74, 73t
movimiento circular en el, 90
reentrada en el, 89-90
velocidad en el, 72t, 72-73
trabajo del, 68-70
volumen de flujo sanguíneo al (miocárdico), 118t
Corea, de Huntington, 443-444
Córnea, 381, 383
Coroides, ocular, 386
Corona radiada, 623, 629
Correr, fisiología del ejercicio de, 643-647, 644t, 648t
Corteza, auditiva, 405-406
cerebral, *441,* 447-453
área auditiva de la, 405-406
área motora de la, 425-429, *441*
lenguaje y movimiento ocular controlados por la, 425-426
área olfativa de la, 413
áreas de asociación de la, 448, 449-450
análisis de imagen, 397
somatomotoras, 425-426
somatosensitivas, 365
áreas visuales de la, 395-398
capas celulares de la, 447
flujo sanguíneo a la, 477-479
funciones intelectuales de la, 447-453
hemisferios de la, 448-449
cuerpo calloso en la conexión de los, 450-451
memoria y, 451-453, 452
occipital, 397-399
primaria y secundaria, 448
somaticosensorial, 364-365, *441*
occipital, 397-399
prefrontal, 448, 449-450
Corticoide(s), secreción suprarrenal de, 591-593
funciones fisiológicas de los, 593-600
Corticotropina (ACTH), 576, 577t
aldosterona regulada por la, 591, 595
glándula suprarrenal regulada por la, 591-592, 595, 597-598
hormona liberadora de (CRH), 578, 579t, 597
Cortisol, 591, 595-598
ACTH y regulación del, 597-598
deficiencia de, 599-600
efectos metabólicos del, 595-597
exceso de, 598-599
insulina y, 605
ritmo circadiano del, 597
síntesis y secreción del, 591-593
Cortocircuito(s), 170-171
«fisiológico», 311, 314
fístula arteriovenosa como, 147

gasto cardíaco elevado debido a, 147
hipoxia debida a, 328
Cosquilleo, sensación de, receptores sensitivos de la, 362
Costilla(s), músculos insertados en las, respiración y, 289-290
Costumbres sociales, área de asociación cortical relacionada con las, 448, 450
Cráneo, 131
Creatinina, aspectos dietéticos relacionados con la, 549-550
aclaramiento renal determinado por la, 211
filtración renal de la, 203t, 211
Crecimiento, estrógenos y, 624-625
hormona de crecimiento y, 577t, 580-582
testosterona y, 619
tiroxina y, 588-589
Cresta ampollar, 431
Cretinismo, hipotiroidismo como causa de, 590
CRH (hormona liberadora de corticotropina), 578, 579t, 597
Crianza, lactancia estimulada por, 634-635
Criptas de Lieberkühn, 507, 512
Crisis focal, 464
Cristalino, 379-381
acomodación y, 380-381
cóncavo, 379
configuración del, 379-380
convexo, 379
envejecimiento y, 380
errores de refracción en el, 380-381
sistema nervioso autónomo y control del, 470-471
Cromátidas, 25
Cromosoma(s), ADN en los, 23
espermatozoides y, 617, 629
hemofilia y, 285-286
histonas de los, 23
mitosis y, 24-26
núcleo celular y, *10*
óvulo y, 629
replicación de los, 24-26
X, trastornos relacionados con el, ceguera para los colores y, 389-390
hemofilia y, 285-286
Cuádriceps, músculo, fuerza del, 643-644
Cuarto ventrículo, 479, 480
Cuerda(s), timpánica, fibras gustativas en la, 411
tendinosas, 68
vocales, deglución y, 495
Cuerpo(s), aórticos, efectos de la presión arterial sobre los, 129, 130
quimiorreceptores en los, 130
respiración regulada por los, 320, 321
calloso, 450-451
carotídeos, efecto de la presión arterial sobre los, 129, 130
respiración regulada por los, 320, 321
densos, fibras musculares lisas con, 56
geniculado, lateral dorsal, 395-396

medial, 405
lúteo, 623-624
menstruación y, 624-627
residual, extrusión celular del, 14-15
Cultivo celular, tratamiento de la enfermedad de Parkinson y, 443
Cumarinas, acción anticoagulante de las, 286
Cúpula, 431, 432
Cushing, enfermedad de, 598
reacción de, 131
síndrome de, 598-599
CVP (contracciones ventriculares prematuras), 89

Decibelios, 405
Defecación, 489, 490, 499
Deglución, enfermedades que afectan a la, 517
función faríngea en la, 495
Dehidroepiandrosterona (DHEA), *592*, 592
Delirios de grandeza, 465
Delta, ondas, 463
Demencia, enfermedad de Alzheimer y, 465
enfermedad de Huntington y, 443-444
Dendritas, 345-346
Denominaciones, área de asociación cortical para las, 448
Dentina, dental, 615
Deportes, 643-649
fisiología muscular en los, 643-647, 644t
mujer y, 643
sistema cardiovascular y, 648t, 648-649
sistema respiratorio en los, 647-648
varón y, 643
Deprenilo, enfermedad de Parkinson tratada con, 443
Depresión, 465
Derivaciones, electrocardiográficas, 78-79
Derrame, pleural, 302-303
Descerebración, rigidez de, tronco encefálico en la, 430
Desecho, productos de. Véase también *Excreción.*
extrusión celular de, 14-15
flujo sanguíneo capilar y, 108
insuficiencia renal y, 253
líquido extracelular y, 5
sales biliares y, 506
Desfibrilación, clínica, 90
Deshidratación, ejercicio físico y, 649
choque y, 177
«Deslizamiento», teoría del, 46
Desoxicorticosterona, acción mineralocorticoide de la, 593
Despertar, efectos fisiológicos del, 462
hormonas tiroideas y, 589
Despolarización, potencial de acción y, 39-40
músculo cardíaco y, 78
Dextrano, shock tratado con, 176
DHEA (dehidroepiandrosterona), *592*, 592

Diabetes, insípida, 217
mellitus, 607-608
acidosis y, 244
coma debido a, 482-483
dependiente de la insulina, 607
forma del adulto, 608
independiente de la insulina, 607
juvenil, 607
nefropatía por, 252-254
resistente a la insulina, 608
tipo 1, 607-608
tipo 2, 607-608
Diafragma urogenital, 247
Diapasón, sonido producido por el, 402
Diapédesis, linfocitaria, 264
Diarrea, 519
alteraciones del equilibrio acidobásico por, 244
Diástole, *65*, 65-68
presión sanguínea en la, 97, 102-104
Dientes, 615-616
Dieta, 549-555. Véanse también *Alimentos; Nutrientes.*
filtración glomerular y, 200
grasas en la, 550
hidratos de carbono, 550
minerales en la, 555
proteínas en la, requerimientos diarios de, 541, 549-550
vitaminas en la, 552-554
Difusión, 14, 29-32
definición de, 29, 30
dióxido de carbono y, 308-312
efecto de la concentración sobre la, 29, 31, 32, 37-39, 109
gradiente electroquímico relacionado con la, 33, 38
intercambio de aire mediante, 305-306, 308-310
intercambio capilar líquido mediante, 108-114
líquido intersticial y, 108-109
mecanismos celulares de la, 29-32, 37-38
moléculas proteicas en la, 29-31, 110-114, *111*
oxígeno en la, 308-312
potencial de membrana relacionado con la, 37-39
tamaño del soluto y, 108-109
Digestión, 509-511
grasas y, 509-510
hidratos de carbono, 509-510
neonatal, 640
proteínas y, 509-510
vesículas de, 14
vitamina B_{12} y, 258-259, 503
1,25-Dihidroxicolecalciferol, 609-610
Dihidrotestosterona, 619
Dioptría, 379-380
Dióxido de carbono, 7t, 246t, 307t, 334t
bajo, 333-337, 334t
control del flujo sanguíneo y, 124

difusión de, 308-312
equilibrio acidobásico y, 235-246, *240,* 246t
exceso de, 329
fisiología de la altitud y, 333-336, 334t
hemoglobina y, 318
intercambio de aire y, 305-312, 307t
líquido extracelular y, 5, 7t
pH y, 237-238
placenta atravesada por el, 631
presión parcial del, 305-308, 307t
regulación de la presión arterial y, 130
regulación de la respiración por el, 320-322
transporte de, 317-318
Disacáridos, digestión de, 509
Disartria, 440
Discos intercalados, fibra muscular y, 63
Discriminación espacial, 366
Disdiadococinesia, 438, 440
Dismetría, 439-440
Disnea, hipercapnia y, 329
Distancia de foco, 379
Distensibilidad vascular, 101-102
Distensión, receptores de, arteriales, 129-130, 143, 226
auriculares, 130, 131, 146
gradación vascular y, 143, 226
musculares, 419-421
nódulo sinusal, 146
vejiga y, 248
DIT (diyodotirosina), 585
Diuresis, 248-249, 250t
por presión, 133-134, 208, 224
Diuréticos, 248-249, 250t
Diyodotirosina (DIT), 585
Doble hélice, estructura molecular del ADN y, 19-20
Dolor, 369-376
alteraciones clínicas asociadas al, 373-375
aumento de la sensibilidad frente al, 369-370, 373
calor como causa de, 375-376
cefalea como, 374-375
frío como causa de, 375-376
herpes zóster como causa de, 373
lesión tisular como causa de, 369-370, 373
neuralgia del trigémino y, 373
procesamiento cerebral del, 370-372
rápido y lento, 369
receptores para el, 361
referido, 372-373
reflejo de retirada activado por el, 421-422
shock asociado a, 177
síndrome talámico del, 373
tratamiento de estimulación eléctrica frente al, 372
vías nerviosas del, 367, 370-373
visceral, 361, 372-373

Donnan, efecto de equilibrio, 112
Dopamina, enfermedad de Parkinson y, 442-443
  esquizofrenia y, 465
  función cerebral y, 456-457

ECG. Véase *Electrocardiografía (ECG).*
Edema, 190-192
  cerebral, 482
  derrame pleural en el, 301-302
  espacio intersticial y, 190-191, 192
  hipotiroidismo y, 590
  insuficiencia renal y, 253-254
  linfa y, 115-116, 191, 192
  mecanismo capilar del, 114, 190-191
  pulmonar, 157, 301-302
EEG. Véase *Electroencefalograma (EEG).*
Efedrina, 473-474
Einthoven, ley de, 78-79
Eje, desviación del, análisis del ECG según la, 81-85, *83*
Ejercicio físico, 643-649
  acumulación de ácido láctico en el, 528, 558, 645-646
  consumo de oxígeno en el, 558, 646-648
  efectos cardíacos del, 648t, 648-649
  efectos musculares del, 153-155, 643-646, 644t
  estimulación simpática durante el, 153-155
  fibras de contracción rápida y de contracciones lenta en el, 646-647
  flujo sanguíneo influido por el, 153-155, 648t, 648-649
  flujo sanguíneo pulmonar y, 300
  ingestión y eliminación de agua influidas por el, 184t
  intercambio de aire influido por el, 310, 646, 647-648
  líquidos corporales influidos por el, 184t, 649
  movilización de las grasas en T2, 535
  mujeres y varones y, 643
  presión arterial influida por el, 128
  producción de calor en el, 649
  requerimientos energéticos del, 644t, 644-646
  de resistencia, 646
  resistencia al, 644t, 644-646
  respiración en el, 647-648
  respuesta del glucagón al, 606-607
Elastina, digestión de la, 510
Electrocardiografía (ECG), 65, 77-85, *83*
  análisis vectorial de la, 81-83, *83*
  ciclo cardíaco y, 65, 77-85, *83*
  corriente de lesión en la, 84-85
  derivaciones en la, 78-79
  dirección del flujo de corriente en la, 78-79
  electrodos usados en la, 78-79
  hallazgos en la, 81-85, *83*
  normal, 65, 77-79
Electrodos, electrocardiográficos, 78-79
  enfermedad de Parkinson tratada mediante, 443

Electroencefalograma (EEG), 463-464
Electrólitos, efectos de la aldosterona sobre los, 593-595
  absorción intestinal de, 512
  citoplasma y, 9
  contractilidad cardíaca influida por los, 70
  distribución de líquidos y, 186-189, *189*
  flujo sanguíneo en la regulación de los, 123-124
  líquido extracelular y, 7t
  pérdida de, shock y, 177
Electrones, sistema de transporte de, 526
Embarazo, 629-635
  dilatación y parto, 458, 633-634
  factores hormonales en el, 458, 631-633
  fertilización y, 629-630
  función placentaria en el, 630-631
  lactancia tras él, 634-635
  oxitocina en el, 458, 584, 633
  toxemia del, 141-142
Embolia, 286
  cardiopatía isquémica debida a, 156
Emetropía, 381
Emoción, área de asociación cortical para la, 448, 450
Enanismo, 582
Encefalinas, analgesia por, 371-372
Endocitosis, 14
Endolinfa, 404, 431
Endometrio, células deciduales del, 632
  efecto de los estrógenos sobre el, 624
  efecto de la progesterona sobre el, 625
  implantación del óvulo en el, 629-630
  menstruación y, 624-627
Endorfinas, efecto analgésico de las, 371-372
Endotelina, flujo sanguíneo regulado por la, 123
  función renal y, 198
Endotoxinas, shock exacerbado por, 175
Energía, 557-559. Véase también *Calorías.*
  aerobia y anaerobia, 557-558
  alimentos y, 549-550
  ATP como fuente de, 13, 16-17, 523, 527, 557-558
  balance de nitrógeno y, 549-550
  cinética, flujo sanguíneo y, 68
  cociente respiratorio y, 550
  contracción muscular y requerimientos de, 47-48
  efectos de la hormona tiroidea relacionados con la, 588
  ejercicio físico y requerimientos de, 644t, 644-646
  equilibrio dietético relacionado con la, 549-550
  grasas y, 549, 552
  hidratos de carbono y, 525-527, 549
  mecanismos celulares relacionados con la, 16-17
  producción mitocondrial de, 12-13, 16-17
  proteínas y, 541, 549
  tasa metabólica basal y, 558-559
  transporte activo y requerimientos de, 33

triglicéridos y aporte de, 533-534
Enfermedad, por descompresión en el buceo, burbujas de nitrógeno como causa de la, 341-342
de las montañas, aclimatación a la altitud y, 336
Enfisema, 326
cociente ventilación/perfusión en el, 312
Enlaces, cruzados, contracción muscular y, 43, *44,* 45-46
fosfato de alta energía, 16, 523
calorías almacenadas en los, 16, 523, 527
efecto de shock por agotamiento de, 176
síntesis de ARN y requerimientos de, 20
Enteritis, 519
Enterocitos, 507, 510
metabolismo graso y, 513-514
Envejecimiento, 200, 380
Enzimas, gastrointestinales, 501-505, 509-511
lisosómicas, 12, 14
mitocondriales, 12, 16
pancreáticas, 504-505, 510
proteolíticas, 510
Eosinófilos, 263, 267
Epicardio, vasos del, 155-156
Epidídimo, 617
Epífisis, hormona de crecimiento y, 577t, 580-582
Epiglotis, yemas gustativas en la, 410
Epilepsia, 464
Epitelio, gástrico, 518
olfatorio, 411-412
retiniano, 386
sinusoides hepáticos, 543
sistema gastrointestinal, 501, 507
trompa de Falopio, 629
vía respiratoria, 18, 295
Epítopos, 269
Equilibrio, 430-433
cerebelo y, 438
estabilidad de la imagen retiniana necesaria para el, 432-433
sistema vestibular y, 430-433
Equilibrio acidobásico, 235-246
control renal del, 235-245, *240*
rango normal y límites del, 7t, 235
regulación respiratoria del, 235-238
sistemas de amortiguación relacionados con el, 235-238, 241-242
trastornos del, 237, 238, 243-245, 246t
Erección, 618
Eritroblastosis fetal, 278
Eritrocitos, 257-261
antígenos de los, 277-278
biología de los, 257-260
deficiencia de, 260-261
exceso de, 184, 261
génesis y producción de, 257-259
maduración de los, 258-259

regulación de los, 258-259
transporte de oxígeno por los, 257-260
Eritropoyetina, 254, 258-259
Escala, media, 402
timpánica, 402
vestibular, 402
Escape, latidos de, ventriculares, 74, 88
Escopolamina, 474
Escotoma, 398
Escotopsina, visión y, 387
Esfigmomanómetro, medición de la presión arterial con, 103
Esfingomielinas, 535-536
Esfínter(es), anal, 499
esofágico, 495-496, 517, 519-520
ileocecal, 488, 490, 497-498
pilórico, 488, 496
precapilar, 107-108, 119
vesical, 247-248
Esmalte, dentario, 615
Esófago, 495-496
acalasia in, 517
esfínteres del, 495-496, 517, 519-520
trastornos del, 517
vómitos y, 519-520
Espacio, ingravidez en el, 337
muerto, aire en el, 293-294
alveolar, 293-294, 311
contenido de aire espirado en el, 308
«fisiológico», 294, 311
sináptico, efecto de la acetilcolina sobre el, 51-52
subaracnoideo, *479*, 479, 481
Espasticidad, lesión del tronco encefálico relacionada con, 430
enfermedad de Parkinson y, 442
Esperma, 617-618, 620, 629
Espermatogénesis, 617-618
Espiración, 289-290, *292*, 292-294
medición del flujo y volumen en la, 323-325, *324*
mezcla de aire en la, 307t, 308
músculos utilizados en la, 289-290
reserva de volumen relacionada con la, 292, *292*
Espironolactona, 249, 250t
Esquizofrenia, 465
Estatoconia (otolitos), 431, 432
Estereocilios, vestibulares, 431
Estereopsia, 382
Esterilidad, femenina, 628
masculina, 620
Esteroides, ováricos, 621-627
suprarrenales, 591-600, 592
testiculares, 617, 619
Estigma, folicular ovárico, 623
Estimulación eléctrica, tratamiento del dolor mediante, 372
Estómago, 496-497
enfermedades que afectan al, 517-518

función motora en el 496-497
función secretora del, 492t, 502-504, 518
inflamación del, 517-518
mezcla de alimentos en el, 496-497
mucosa del, 502-504, 517-518
secreción de ácido por el, 502-504, 517-518
úlcera del, 518
vaciamiento del, 496-497
Estradiol, ovárico, 622, 624-625
Estreñimiento, causas de, 519
cefalea por, 374
megacolon por, 519
Estreptococos, valvulopatía por, 168
Estrés, respuesta de, 143, 473
Estría(s), moradas, piel con, 598
vasculares, 404
Estribo, 401, 402
Estrógenos, 621-628, *622*
producción de espermatozoides y requerimientos de, 617, 618, 619
Evaporación, pérdida de calor corporal mediante, 563
Excreción. Véase también *Desecho, productos de.*
bilis en la, 506
calcio en la, 232-233
fecal, 184t, 232, 514-515
insuficiencia renal y, 249-254
líquido extracelular en la, 5
renal, 193-211
presión sanguínea regulada por, 133-142, *134,* 139-140
tasa neta de ácido en la, 242
agua en la, 133-136, *134,* 139-140
sodio en la, 133-136, *134,* 139-140
Exocitosis, desechos celulares y, 14-15
quilomicrones de los enterocitos y, 514
Exoftalmos, 590
Extrasístoles, 88-89
Eyaculación, 618, 629
Eyección, gasto de trabajo en la, 68

Facilitación, memoria y, 451-452
neuronal, 359
sináptica, 352, 451-452
Factor(es), III, 283
V, 283
VII, cogulación y, 283-284
VIII, 283, 285-286
deficiencia de, 285
hemofilia y, 283-284, 285-286
IX, 283, 285-286
deficiencia de, 285
hemofilia y, 285-286
X, activación del, 283-284
activador de la protrombina formado a partir del, 284
XII, 283

de crecimiento, angiogénesis estimulada por, 122
endotelial vascular, 122
estimulación de colonias y, 266
de fibroblastos, 122
formación de eritrocitos y, 257
respuesta macrófagos-neutrófilos y, 266
de tipo insulínico, 581
de estabilización de fibrina, 282
estimulador, de colonias de granulocitos-monocitos, 266
células T secretoras de, 274
inhibidor de la prolactina (FIP), 578, 579t, 634-635
intrínseco, 258, 503, 518, 554
producción de eritrocitos y, 258-259, 503
vitamina B_{12} protegida por el, 258-259, 503, 518, 554
de necrosis tumoral, células estimuladas por el, 266
Fagocitosis, 14, 264-267
Falopio, trompa de, 629-630
movimiento ciliar en el interior de la, 18
Faringe, 495-496
Farmacología. Véase *Fármacos*; agentes específicos
Fármacos, acetilcolinérgicos, 52
adrenérgicos, 473-474
alcalosis por, 245
antiadrenérgicos, 474
antimuscarínicos, 474
excitación muscular y, 52-53
muscarínicos, 474
nicotínicos, 474-475
parasimpaticomiméticos, 474
secreción de ADH y, 219, 220t
simpaticomiméticos, 473-474
sistema nervioso autónomo y, 473-475
Fatiga, sináptica, 352, 360
Fenilefrina, 473
Fenoxibenzamina, 474
Fentolamina, 474
Ferritina, metabolismo del hierro y, 259-260, 545
Fertilidad, femenina, 628
masculina, 620
Fertilización, 629
Feto, 637-638
eritroblastosis, 278
flujo sanguíneo en el, 630-631
nivel de hemoglobina en el, 631
Rh positivo, 278
FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), 122
Fibras, espinocerebelosas, 436
musculares, 43-45, *44*
lentas, 48, 646-647
mecanismos de contratación de las, *44,* 44-47, 55-57, 63-64
potencial de acción en las, 53-54, 58-59
rápidas, 48, 646-647
velocidad de conducción en las, 53

musgosas, cerebelosas, 436-438, *437*
nerviosas, 39-42, 355-360
A, *358,* 370
amielínicas, 42, *358*
auditivas, 405-406
C, *358*, 370
circuitos de las, 359
clasificación funcional de las, 357, *358*
conducción en las, 42, 355-360
diámetro de las, *358*
finalización en el músculo de las, 51-53, 58, 417-423
mielínicas, 42, *358*
noradrenérgicas, 371-372
parasimpáticas, 467-468
posganglionares, 467-468
potencial de acción en las, 39-42, 355-356
preganglionares, 467
receptores de las, 355-357, 361-362, 369. Véase también *Receptore(s)*
sensitivas, 355-360, *358*
destino de las, 357-360, *358,* 364-365, 372-374
fenómeno de umbral en las, 356, 358-359
intensidad del estímulo en las, 357
procesamiento de la señal en las, 355-360, *358*
serotoninérgicas, 371-372
simpáticas, 467-468
sistema nervioso autónomo y, 467-468
transmisión de impulsos en las, 355-360, *358*
velocidad de las, 42, *358,* 370
paralelas, cerebelosas, 436-438, *437*
trepadoras, cerebelosas, 436-438, *437*
vestibulares, 436
Fibrilación, 90-91, 157
Fibrina, 282, 285
Fibrinógeno, 282, 540, 546
Fick, método de, gasto cardíaco en el, 150-151
Fiebre, 564-565
resistencia vascular renal influida por la, 200
reumática, 168, 275
Filamentos de proteoglucanos, intersticio y, 109
Filiariasis, bloqueo linfático por, 191
Filtración, capilar, coeficiente de, 110-111, 113
cálculo del, 113-114, 190
ecuación del, 190, 208
edema y, 190-191
función renal y, 113-114, 207-208
glomerular, tasa de, 193-200
efecto de la obstrucción sobre la, 197, 251
reabsorción y, 193-194, 223-224
volumen del líquido extracelular controlado por la, 223-224
FIP (factor inhibidor de la prolactina), 578, 579t, 634-635
Fisostigmina, efectos neuromusculares de la, 53

Fístula (cortocircuito) arteriovenosa, 147
Flavoproteína, 526
Flujo sanguíneo, 117-124, 118t. Véase también *Circulación*
barrera hematoencefálica, 320, 481
bronquiolar, 297
cálculo del, 98-99
calibre de los vasos y, 96-97
cerebral, 477-479
coronario, 155-159
ejercicio físico y, 153-155
fetal, 630-631
gradiente de presión y, 98-100
hepático, 118t, 543-544
hipofisario, 576
hipotalámico, 576
mecanismos reguladores del, 117-124, 133, 153-156
músculo y, 153-155
nivel en los distintos órganos, 117-122, 118t
porcentaje del gasto cardíaco, 117-122
placentario, 630-631
pulmonar, 97, 297-300, 310-312. Véase también *Vasculatura* pulmonar
pulsátil, 97, 107-108
renal, 118t, 120-121, 140-142, 193, 195-200
resistencia vascular al, 98-102
sistema gastrointestinal, 491, 494
Folículo(s), menopausia y disminución de, 627
ováricos, 622-624, 627
Fonocardiograma, ciclo cardíaco en el, *65*, 65
Foramen (agujero) oval, neonatal, 638
Fosfágeno, sistema de energía, 645
Fosfatidilinositol, 594
Fosfato, 555. Véase también *Enlace fosfato de alta energía.*
efecto de la PTH sobre el, 612
equilibrio acidobásico y, 236, 241
insuficiencia renal y, 254
líquido extracelular y, 185t, 609-610
líquido intracelular y, 185t
metabolismo del, 609-612
reservorio óseo de, 611
sistema de tampón mediante, 236, 241
Fosfocreatina, 47, 557-558, 645
Fosfofructocinasa, 527
Fosfolípidos, 535-536
bicapa lipídica compuesta por, 11
metabolismo de los, 531, 533, 535-536, 544-545
Fosforilación, oxidativa, 525, 526
Fosforilasa, 524
Fotopsina, visión y, 386-388
Fotorreceptores, 355, 385-390
Fóvea, 381-382, 385, 390, 399
Fracción de eyección, 67
Frank-Starling, mecanismo de, 69-70, 145

Frecuencia cardíaca, 70, 74-75, 648t, 648-649
aumentada, 70, 75, 87, 89-91, 648t, 648-649
disminuida, 70, 74, 87, 125-126
efecto de la acetilcolina sobre la, 74, 87
hipotálamo y, 458
mecanismos de control de la, 70-75, 125-126, 458
sistema nervioso autónomo y regulación de la, 70, 74-75, 125-126
Frío, 563-565
dolor debido a, 375-376
receptores sensitivos del, 375-376
Fructosa, absorción intestinal de, 513
FSH. Véase *Hormona estimulante del folículo (FSH).*
Fuerza, elástica, pulmonar, 290
electromotriz (FEM), ecuación de Goldman para la, 38
Función, intelectual, 447-453
sexual, femenina, 628
masculina, 618-620
Funciones corporales, 3-8
Furosemida, acción diurética de la, 249, 250t

Gafas, corrección de la visión mediante, 381
Galactosa, absorción intestinal de, 513
Ganglio(s), basales, 440-445, *441*
espiral, 403, 405
linfáticos, bacterias y restos procesados en los, 116
oftálmico, visión y, 399-400
raíz posterior, función somático-sensorial de los, 363
sistema nervioso autónomo, 467-468
Gangrena, gaseosa, oxígeno hiperbárico en el tratamiento de la, 342
Gas(es), 305-312
coeficiente de solubilidad de los, 305-306
nervioso, efectos neuromusculares del, 53
presión parcial de los, 305-312, 307t, 314-317
alta, 339-342, 340t
baja, 333-337, 334t
Gasto cardíaco, 145-150
alto, 147-148, 164
bajo, 148, 165-166
definición de, 145
ejercicio físico y, 648t, 648-649
fases del ciclo cardíaco y, 68-69
ley de Ohm y predicción del, 146-147
medición del, 150-151
presión arterial relacionada con el, 146-147, *149*
regulación del, 145-150, *149*
retorno venoso en el, 145-146, *149,* 149-150
Gastrina, 490, 492t, 503
Gastritis, 517-518
Genes, celulares, número de, 19, 20
células de memoria relacionadas con las, 271
células plasmáticas originadas a partir de, 271
efecto de la hormona tiroidea sobre los, 587
estructura molecular de los, 19-22

funciones celulares reguladas por, 19-26
génesis de las, 269
mecanismos de transcripción de los, 20-22
nucleares, *10,* 13
preformadas, 270-271
respuesta inmunitaria y, 269-273
síntesis proteica regulada por, 19-26
GHRH (hormona liberadora de hormona de crecimiento), 578, 579t
Gigantismo, 581-582
Glándula(s), lagrimal, 471
oxínticas (formadoras de ácido), 502
paratiroides, 611-612, 614-615
pilóricas, 502
salivales, 411, 471, 502
suprarrenal, 591-600
ACTH, regulación de la, 595, 597-598
anatomía y morfología de la, 591-592
andrógenos secretados por la, 591, 592, 598
corteza de la, 591-592
estimulación simpática de la, 127, 468, 472
flujo de sangre en la, 118t
hiperfunción de la, 598-599
hipofunción de la, 599-600
hormonas sexuales producidas por la, 591-592, *592*, 598
médula de la, 468, 472, 591
secreción de adrenalina por la, 127, 468, 472, 591
secreción de noradrenalina por la, 127, 468, 472, 591
secreción hormonal de la, 591-600
Glaucoma, 383
α-Glicerofosfato, 534, 603
triglicéridos formados a partir de, 534
Globulinas, 540
de unión a corticoides, 593
de unión a tiroxina, 586-587
hormonas sexuales unidas a, 619
Glomérulo renal, 193-200, *194*
nefropatía con afectación del, 251-253
Glomerulonefritis, 251, 252, 275
Glucagón, 601-602, 605-607
polipéptido de tipo, 605
Glucocáliz, membrana celular con, 11, 284
Glucocinasa, 524
Glucocorticoides, 591, 595-598
corticotropina y regulación de los, 597-598
deficiencia de, 599-600
efectos metabólicos de los, 591, 595-597
exceso de, 598-599
funciones de los, 595-598
metabolismo de las proteínas y, 542
síntesis y secreción de, 591-593
Glucogénesis, 524
Glucógeno, citoplásmico, 9, *10*
contracción muscular y, 47, 644t, 645-646

ejercicio físico y requerimientos de, 644t, 645-646
metabolismo del, 524, 544
reservas de glucosa en forma de, 524, 544
reservas del, 524, 544
Glucogenólisis, 524
efecto del glucagón sobre la, 606
efecto de la insulina sobre la, 603
Glucolípidos, bicapa lipídica y, 11
Glucólisis, anaerobia, 527-528, 645-646
efecto del glucagón sobre la, 606
glucosa y, 525
insulina y, 603
regulación mediante retroactivación, 527
Gluconeogénesis, 528-529, 544
cortisol y, 596
efecto de la insulina sobre la, 603
efecto del glucagón sobre la, 606
Glucoproteínas, bicapa lipídica y, 11, 15
Glucosa, 525
absorción intestinal de, 513
calorías aportadas por la, 525
ciclo del ácido cítrico y, 525
digestión y producción de, 509-510
efectos del cortisol relacionados con la, 596
efectos de la insulina relacionados con la, 602-603, 605, 607-608
energía aportada por la, 525-529
filtración renal y, 200, 203t
formación de ATP relacionada con la, 525-528
fosforilación de la, 524
función de amortiguación hepática de la, 544
líquido extracelular y, 7t, 185t
líquido intracelular y, 185t
membranas y, 34, 523-524, 602-603
metabolismo de la, 523-529, 544
metabolismo cerebral de la, 482-483, 603-604
reservas de, 524, 544
respuesta del glucagón a la, 606
transporte de, 513, 602-603
vía glucolítica para la, 525, 528
vía pentosa fosfato para la, 528
Glutamina, 241-242
GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas), 578, 579t, 619, 621
Goldblatt, hipertensión de, 140-141
Goldman, ecuación de, 38
Golgi, aparato de, 9-10, *10*
aspectos funcionales del, 10-11, 12, 15
estructura del, 9-10, *10*
vesículas de transporte procesadas por el, 12, 15
células de, 437
órgano tendinoso de, 418, 421
Gonadotropina(s), coriónica humana, 631-632
función ovárica y, 621-622, *622,* 626-628

función testicular estimulada por, 617, 619
Gradiente electroquímico, fuerzas de difusión como causa de, 33
Gramo-caloría, unidad, 558
Granulocito(s), 263-267
Grasa(s), 510-511. Véase también *Lípido(s).*
absorción intestinal de, 513-514
células que contienen, 9, 532-533
corporal, mujer y varón, 643
regulación de la utilización de, 535, 541, 580
relación kilocalorías/gramo en las, 552
síntesis de, 545
Gravedad, 429, 431-432
Graves, enfermedad de, 590
Grupo sanguíneo, 277-279
factor Rh y, 278
sistema 0-A-B y, 277-278
Guanetidina, 474
Guanina, ADN y, 19-21
ARN y, 21
Guanosina trifosfato (GTP), 523
Gusto, 409-411

Habituación, memoria y, 451
Habones, reacción inmunitaria en los, 275
Hambre, 550
Haustras, 498
Haz, auriculoventricular, 71-72, 72t
ciclo cardíaco y, 65, *65,* 71-74, 72t, 73t
frecuencia de descarga del, 73, 73t
de His, ramas del, 71-72
bloqueo de las, 82, 85
ciclo cardíaco y, 65, *65*, 71-74, 72t, 73t
hCG (gonadotropina coriónica humana), 631-632
Heces, 184t, 514-515
Helicobacter pylori, úlcera péptica causada por, 518
Helicotrema, 402, 404
Hematíes, 257-286. Véanse también *Eritrocitos*
Hematócrito, 100
aumentado, 184, 261
disminuido, 184
efecto de la altitud sobre el, 336
policitemia vera y, 184, 261
Hematopoyesis, eritrocitos y, 257
células progenitoras pluripotenciales en la, 257, 263, 270
leucocitos en la, 263, 270
linfocitos en la, 270
Hemianopsia, 398
Hemipérdida, 365
Hemo, molécula, 259
Hemofilia, 284, 285-286
Hemoglobina, 259
anemia de células falciformes y, 260-261
curva de disociación de la, *315,* 315-317

dióxido de carbono y reacción con la, 318
fetal y materna, 631
fisiología eritrocitaria relacionada con la, 257-258
función de amortiguación del oxígeno tisular de la, 316
hierro en la, 259-260
oxígeno y unión a la, 257, 314-317, *315*
síntesis de, 259
Hemólisis, anemia debida a, 260
Hemorragia, anemia por, 260
coagulación sanguínea en respuesta a la, 281
enfermedades que cursan con, 285-286
secreción de ADH estimulada por la, 583-584
shock debido a, 173-179
Hemostasia, 281
Henderson-Hasselbalch, ecuación de, 237
Hendidura sináptica, 346-349
Henle, asa de, 195, 205-206
Henry, ley de, 305-306
Heparina, 285
Hercio, unidas, intensidad del sonido y, 405
Hering-Breuer, reflejo de, 319
Hering, nervio de, presión arterial percibida por el, 129
Herpes zóster, 373
dolor causado por, 373
Hexametonio, 475-476
Hidratos de carbono, citoplásmicos, 11-12, 15
absorción intestinal de, 513
digestión de los, 509-510
insulina y, 602-603, 607-608
metabolismo de, 523-529, 544, 580
síntesis de triglicéridos a partir de, 534
Hidrocefalia, 481
Hidrógeno, ion, 235-245, *240,* 246t
control del flujo sanguíneo y, 121, 124
regulación de la presión arterial y, 130
respiración regulada por el, 320-322
transporte de membrana del, 34-35
Hidroxiapatita, 611
17-Hidroxilasa, 591, 592
Hierro, 259-260
absorción intestinal del 259, 512
contenido hepático de, 259-260, 545
hemoglobina y, 259-260
metabolismo del, 259-260
transporte y almacenamiento del, 259-260, 545
Hígado, 543-547
amoníaco y toxicidad en el, 541
desintoxicación por el, 541, 546
efectos de la insulina sobre el, 603, 604
factores de la coagulación producidos por el, 546
función de amortiguación de la glucosa del, 544
función de reservorio sanguíneo del, 106
linfocitos B procesados en el, 270

metabolismo de las proteínas en el, 540, 545-546
metabolismo de los lípidos en el, 533, 544-546
neonatal, 639
secreción de bilis por el, 506, 545-546
volumen del flujo sanguíneo en el, 118t, 543-544
Hiperalgesia, 369-370, 373
Hipercalcemia, 232
Hipercapnia, 329
Hiperemia, 119-120
Hiperglucemia, 200, 605-606
Hiperopía, 381
Hiperparatiroidismo, 614
Hiperpatía, 373
Hiperpigmentación, enfermedad de Addison y, 599
Hiperpolarización, 349, 350
Hiperpotasemia, 230
Hipersensibilidad, inmunitaria, 275
Hipertensión, 136-142
afectación renal por la, *134,* 136-142
nefropatía como causa de, 140-142
nefropatía por, 252-254
coartación aórtica como causa de, 141-142
consumo y eliminación de agua y, 133-136, *134,* 139-140
consumo y eliminación de sodio y, 133-136, *134,* 139-140
efectos ECG de la, 82-83, *83*
esencial, 142
Goldblatt, 140-141
sobrecarga de volumen y, 137-138
toxemia del embarazo y, 141
Hipertiroidismo, 590
elevación del gasto cardíaco por, 147, 164
Hipertonicidad, 186-189, *189*
Hiperventilación, 238, 245
Hipervolemia, *149,* 150
Hipocalcemia, 232
Hipocampo, 453, 460
Hipoclorhidria, 518
Hipófisis, 575-584
anatomía y morfología de la, 575-576, 577t
anterior, 575-582
hormonas de la, 575-582, 577t
tipos celulares de la, 575-582, 577t
eminencia media de la, 576, 578
flujo sanguíneo en la, 576
función ovárica y, 621-622, *622,* 626-628
posterior, 575, 582-584
hormonas de la, 575, 582-584
regulación hipotalámica de la, 458, 576-578, 579t, 582-583
tallo de la, 575, 576
Hipoglucemia, shock debido a, 604
Hipoparatiroidismo, 614
Hipopotasemia, 231

Hipotálamo, 457-459
  área de proyección olfatoria en el, 413
  consumo de alimentos regulado por el, 413, 458, 550
  eje ovárico-hipofisario y, 621-622, *622*, 626-628
  flujo sanguíneo y, 576
  hipófisis regulada por el, 458, 576-578, 579t, 582-583
  inicio del sueño y, 462
  secreción de ADH por el, 218-219, 458
  sistema nervioso autónomo y, 467
  temperatura regulada por el, 458, 563-564
  vasoconstricción regulada por el, 127, 458
Hipotiroidismo, 589, 590
Hipotonía, 440
Hipotonicidad, 186-189, *189*
Hipoventilación, hipoxia en la, 328
Hipovitaminosis, flujo sanguíneo alterado por la, 119
Hipovolemia, secreción de ADH estimulada por la, 583-584
  shock debido a, 173-179
Hipoxemia, 317
Hipoxia, 328-329
  atmosférica, 328, 333-336, 334t
  difusión alveolar y, 328, 333-336
Hirchsprung, enfermedad de, 519
Histamina, regulación del flujo sanguíneo y, 124
  células parietales estimuladas por, 503
Histonas, ensamblaje del ADN y, 23, 25
HLA, antígenos, 278-279
Homatropina, 474
Homeostasis, 4-5
  función celular y, 4-8
  líquido extracelular y, 4-8, 7t
  mecanismos de control de la, 4-8
  regulación de las funciones corporales y, 4-8
  regulación hormonal de la, 569
Hormona(s), 569-628. Véanse también las hormonas específicas
  antidiurética (ADH), 214, 217, 220t, 575, 582-583
    aumento de la, 214-215, 219, 220t
    concentración de la orina regulada por la, 213-214, 218-221, 220t, 582-583
    disminución de la, 214, 217, 220t
    flujo sanguíneo regulado por la, 123
    función renal y, 209, 227-228, 582-583
    osmolaridad del líquido extracelular y, 213-214, 218-221, 220t
    secreción de, 218-219, 575, 582
      factores que influyen en la, 219, 220t, 583
      fármacos que modifican la, 219, 220t
      hipotálamo y, 218-219, 458, 575, 582
      regulación de la, 219, 220t, 458, 575, 582
    sistema de contrarregulación osmorreceptora de la, 218-219, 220t
  de crecimiento (GH), 576, 577t, 580-582
    acción diabetógena de la, 580, 582

acciones fisiológicas de la, 577t, 580-581
deficiencia de, 581-582
estímulos de secreción de la, 577t, 581
exceso de, 581-582
metabolismo de las proteínas influido por la, 541-542, 580
movilización de grasas y, 535, 541, 580
respuesta de la insulina a la, 605
estimulante del folículo (FSH), 576, 577t
ciclo ovárico y, 621, *622*, 626-627
efectos fisiológicos de la, 577t, 617, 619, 621-623, *622*
producción femenina de, 621-623, *622*, 627-628
producción masculina de, 617, 619
femeninas, 621-628, *622*, 631-635
función renal regulada por las, 198
gastrointestinales, 490, 492t-493t, 605
gestación y, 631-635
hipofisarias, 578, 579t
inhibidora de la hormona de crecimiento, 578, 579t
liberación e inhibición de las, 578, 579t
liberadora de gonadotropinas (GnRH), 578, 579t, 619, 621
liberadora de hormona de crecimiento, (GHRH), 578, 579t
liberadora de tirotropina (TRH), 578, 579t, 589
líquido extracelular y transporte de, 5
luteinizante (lutropina) (LH), 576, 577t
ciclo ovárico y, 577t, 621-624, *622,* 627-628
función testicular estimulada por, 617, 619
masculinas, 617-620
mediación de la respuesta a las, 572-573
ováricas, 621, *622*, 624-626
pancreáticas, 601-608
paratiroidea (PTH), 609-614
insuficiencia renal y, 254
reabsorción tubular modificada por la, 210
regulación del calcio por la, 232-233, 609-612, 614
regulación del flujo sanguíneo por las, 122-123
sexuales, 619-620, 624-626, 628
suprarrenales, 591-592, *592*, 598
suprarrenales, 591-600, *592*
técnicas de medición de las, 573-574
testiculares, 617, 619
tiroideas, 585-590
tróficas, 576, 577t
utilización que las grasas regulada por las, 535, 580
Hueso, 611
conducción del sonido por el, 402
crecimiento del, 577t, 580-582, 611
desmineralización del, 254, 615
efecto de la GH sobre el, 577t, 580-582
flujo sanguíneo en el, 118t
mecanismos de excreción de calcio y, 232-233
osteoporosis y, 615
temporal, sistema vestibular en el, 430-431

Huésped, defensas del, 269
  inmunidad y, 269-275
  leucocitos y, 263-267
Humor, acuoso, 383
  vítreo, 382-383
Huntington, enfermedad de, 443-444
Huso muscular, 418-420

I, banda, *44*
I, células, 493t
Ictericia, 546-547
IET (inmunoglobulina estimulante del tiroides), 590
IGF (factores de crecimiento de tipo insulínico), 581
Íleon, inervación del, 489, 490
  peristaltismo en el, 497-498
  reflejos relacionados con el, 490, 498
  vitamina B_{12}, absorción en el, 259, 503
Impedancia, ondas de sonido y, 401
Inanición, 552
Incisura, aórtica, 67
Indicador de dilución, método de, líquidos corporales y, 185-186, 186t
Infarto miocárdico, 156-159
Infección, úlcera péptica por, 518
  shock por, 178
  renal, 252
Infertilidad, femenina, 628
  masculina, 620
Infestaciones parasitarias, respuesta de eosinófilos en las, 267
Ingestión de comida, regulación cerebral de la, 550-551
Ingravidez, 337
Inhibición, lateral, 366, 418
  grupos neuronales de, 357, 360, 366
  memoria y, 451-452
  recíprocamente, 421
  sináptica, 350-351, 451-452
Inhibina, 619-620, 627
Injertos, trasplante de, 278-279
Inmunidad, adquirida, 269-275
  celular, 269-271, 273-275
  células B, 269, 271-273
  células T, 269-271, 273-275
  congénita, 269
  desarrollo de autotolerancia y, 274-275
  hipersensibilidad relacionada con la, 275
  humoral, 269, 271-273
  sistema del complemento y, 272-273
Inmunodeficiencia, síndrome adquirido de, 274
Inmunoglobulinas, 271-272, 275
  estimulación tiroidea y, 590
Inmunosupresión, cortisol y, 596-597
Inspiración, 289-290, *292*, 292-294
  aire atmosférico en la, 305-308, 307t

estimulación nerviosa de la, 319-322
limitación refleja de la, 319
músculos usados en la, 289-290
Insuficiencia, cardíaca, 161-166
de «bajo gasto», 165
cálculo de la reserva cardíaca y, 165-166
compensada, 162-163
congestiva, incremento del líquido extracelular en la, 229
descompensada, 163-164
dinámica circulatoria de la, 161-164
distensión sistólica en la, 157
edema pulmonar secundario a, 157
espasmo arterial coronario como causa de, 156-157
de «gasto elevado», 164-165
infarto miocárdico como causa de, 156-159
izquierda, unilateral, 164
respuesta crónica a la, 161-162
rotura como causa de, 147
taponamiento en la, 157
renal, 249-254
aguda, 249-251
anemia por, 258
crónica, 251-254
glomérulos en la, 251-253
intrarrenal, 251
nefropatía terminal y, 251-252
pérdida de nefronas por, 251-253
posrenal, 251
prerrenal, 249-251
reacción de transfusión como causa de, 277-278
uremia asociada a, 253-254
respiratoria, 323-329
enfermedad obstructiva acompañada de, *324,* 325-327
enfermedad restrictiva como causa de, *324,* 325-327
enfermedades asociadas a, 325-327
oxigenoterapia en la, 328-329
pruebas diagnósticas en la, 323-325, *324*
Insulina, efectos del cortisol relacionados con la, 596
deficiencia de, 607-608
efectos metabólicos de la, 602-604
glucosa y, 524, 602-603, 607-608
lípidos y, 604
mecanismos reguladores de la, 605
producción pancreática de, 601-605, 607-608
proteínas y, 542, 604
receptores de la, 602
síntesis y secreción de, 601-602, 605, 607-608
Intensidad, detección del sonido según la, 404-405
Interferones, células T y secreción de, 274
Interleucinas, 266
células T y secreción de, 274
Interneuronas, cerebelosas, 437
médula espinal, 417, 421, 428

Intersticio, 109
cerebral, 480
intercambio de fuerzas y, 110-114, *111,* 113t
líquido del, 108-109, 184, 186t, 190-192
Intestino, 487-494, 497-499, 506-507, 511-515
absorción en el, 511-515
delgado, enfermedades del, 518-519
contracciones segmentarias del, 497-498
función motora en el, 497-498
función secretora del, 506-507
obstrucción del, 520
válvula ileocecal y, 488, 490, 497-498
digestión en el, 510-511
dolor referido desde el, 373
flujo sanguíneo en el, 491, 494
funciones secretoras del, 492t-493t, 506-507
grueso, 514-515
enfermedades del, 519-520
formación de heces en el, 514-515
función motora en el, 498-499
función secretora del 507
haustras del, 498
inervación del, 489-490
reflejos relacionados con el, 490
hormonas en el, 492t-493t
inervación del, 489-490
motilidad del, 487-488, 490-491, 497-499
músculo del, 487-488
reflejos relacionados con el, 489-490, 497-499, 504
regulación nerviosa del, 488-490, 494
shock y afectación del, 177
sistema nervioso autónomo y control del, 471, 489, 501
transporte y mezcla de alimentos en el, 497-499
Intoxicación, cianuro, 118
monóxido de carbono, 317
oxígeno, 341
Inulina, método de la, aclaramiento renal y, 211
Iones, absorción intestinal de, 512
líquido extracelular y, 7t, 29
líquido intracelular y 29-31
procesamiento renal de los, 201-211, 203t
transporte de membrana celular de los, 29-35
Iris, acomodación del, 380
ángulo corneal con el, 383
humor acuoso y, 383
sistema nervioso autónomo y control del, 470
Isoinjerto, 278
Isoproterenol (isoprenalina), 473
Isotonicidad, 186-189, *189*
Isquemia, cerebral, 478, 482
cardiopatía por, 156-159
respuesta del sistema nervioso a la, 131

J, punto, 85

Kilocaloría (C), 558
Klinefelter, síndrome, 620
Klüver-Bucy, síndrome, 460
Korotkoff, ruidos de, 103-104
Krebs, ciclo de, 12-13, 16
Kussmaul, respiración de, 327, 329

Laberinto, membranoso, 401
Lactancia, 634-635
Lactotropas, 577t
Langerhans, islotes de, 601-602
Latralidad, hemisferios cerebrales y, 448-449
L-dopa, enfermedad de Parkinson tratada con, 442-443
Leche (humana), 634-635
  oxitocina y estimulación de la, 458, 584, 634
  pérdidas de calcio en la, 634-635
  prolactina y estimulación de la, 577t, 634-635
  secreción de, 458, 577t, 584, 634-635
Lecitinas, metabolismo de las, 535-536
Lectura, área de asociación cortical para la, 448
Lengua, 410
Lenguaje, 426, 448-449
  disartria y, 440
  escrito, déficit de comprensión del, 449
  titubeante, 440
Lepra, tratamiento con oxígeno hiperbárico en la, 342
Leucemia, 267-268
Leucocitos, 263-268
  antígenos de los, 278-279
  basófilos, 263, 267
  enfermedades por proliferación de los, 267-268
  eosinófilos, 263, 267
  fagocitosis por los, 14, 264-267
  formación de pus por los, 266-267
  función macrofágica de los, 264-267
  génesis de los, 263, 270
  granulocitos, 263-267
  leucemia y, 267-268
  monocitos, 263-264, 265, 266
  movimiento ameboide de los, 17-18
  neutrófilos, 263-267
  período vital de los, 263-264
  polimorfonucleares, 263-267
  respuesta inflamatoria y, 264-267
  tipos de, 263
Leydig, células de, 617, 619
LH (hormona luteinizante, lutropina), 576, 577t
  ciclo ovárico y, 577t, 621-624, *622*, 627-628
  función testicular estimulada por, 617, 619
Linfocinas, 274
Linfocitos, 263-264
  B, 269-273. Véase también *Células B.*

leucemia con, 267-268
período vital de los, 264
preformados, 270-271
producción de los, 263-264
T, 269-271, 273-274. Véase también *Células T.*
Lipasa, pancreática, 504, 510-511
Lípido(s), 531-537, 544-545. Véanse también *Lipoproteína(s); Triglicérido(s).*
aterosclerosis y, 536-537
bicapa lipídica y, 11, 30
citoplásmicos, 9-12, 15
colesterol, 536
conversión de los hidratos de carbono a, 534-535
conversión de proteínas en, 535
depósito y almacenamiento de, 532-533, 534-535
efectos de la insulina relacionados con los, 604
metabolismo de los, 531-537, 544-545, 580
retículo endoplásmico y síntesis de, 12
transporte de, 531-532
Lipoproteína(s), 532, 544-545
de alta densidad, 532, 537
aterosclerosis y, 532, 536-537
de baja densidad, 532, 537
lipasa, 531
lípidos transportados por, 532, 536-537
de muy baja densidad, 532, 537
Líquido(s), 183-254. Véase también *Agua.*
cefalorraquídeo, 479-482
barrera cerebral del, 481-482
extracción del, cefalea y, 374
formación y absorción de, 480
isquemia cerebral y, 131
obstrucción al flujo del, 481
presión del, 480-481
vías de flujo del, 479, *479*
volumen del, 479
coclear, 401, 404
compartimientos orgánicos de los, 183-188, 185t, 186t
contractilidad cardíaca influida por el, 70
aumentado, 190-192
concentración de orina y, 213-221, 275
concentración de potasio en el, 230-232
concentración de sodio en el, 213-221, 275
efecto de la ADH sobre la, 213-214, 218-221, 220t
osmolaridad del, 213-221, 275
plasma sanguíneo como, 185
regulación de la, 218-221, 220t
regulación renal del, 213-221, 223-233
sed relacionada con, 220t, 220-221
volumen del, 184, 223-224, 229-230
curva de eliminación renal de, 133-136, *134*
efecto del ejercicio físico sobre los, 184t
efectos de la presión osmótica sobre los, 186-189

endolinfa como, 404
espacio pleural, 148, 302-303
exceso de, 190-192. Véase también *Edema.*
extracelular, 183-192
concentración de calcio en el, 232-233, 609-614
constituyentes del, 4-8, 7t, 184-185, 185t
nutrientes como, 4, 7t
productos de desecho como, 5
rango normal de los, 7t, 185t
regulación celular del, 4-8, 7t
ingestión y eliminación de, 183-185, 184t
mecanismo de la sed y, 220-221
insuficiencia cardíaca y, 161-165
intercambio de, 183-189
líquido pulmonar relacionado con el, 300-301
microcirculación y, 109-114
vasculatura pulmonar en el, 300-302
intersticial, 108-114
aumentado, 190-192
células rodeadas por, 9
composición del, 185t
definición del, 184, 186t
intercambio de nutrientes en el, 108-109
presiones y fuerzas que influyen en el, 110-114, *111*, 113t
intracelular, 183-192, 185t, 186t
intraocular, 382-383
intrapleural, 302-303
presión relacionada con, 148-149, 290
neonatal, 639
perilinfa como, 404
prostático, 618
regulación renal de, 133-136, *134,* 213-221
secreción ocular de, 382-383
Lisis, anticuerpos con capacidad de inducción de, 272
Lisosomas, 9, 10, *10*
aspectos estructurales de los, 9, 10, *10*
aspectos funcionales de los, 12, 14
enzimas digestivas intracelulares de los, 12, 14
formación de, 12
Litiasis, renal, 197, 251
Lóbulos floculonodulares, 435
Locomoción, 17-18. Véase también *Movimiento.*
reflejos medulares en la, 422
Locus ceruleus, 456
Lucha o huida, reacción de, 128-129, 473
Lumirrodopsina, 387
Lupus eritematoso, naturaleza autoinmunitaria del, 275
insuficiencia renal por, 252
Luz, adaptación de la visión a la, 389-390
blanca, 390, 394
óptica ocular y, 379-381
propiedades de refracción de la, 379-381

M, antígeno, fiebre reumática y, 168
estreptocócico, 168
Macrófagos, mecanismos de control por retroactivación de los, 266
fagocitosis por, 14
ganglio linfático y, 116
Mácula, densa, 120-121, 199
utricular, 431
Magnesio, 555
control del flujo sanguíneo y, 124
líquido extracelular y, 185t
líquido intracelular y, 185t
Magnocelulares, capas, retinianas, 395-396
Mama, estimulación por estrógenos de la, 624-625
efectos de la progesterona sobre la, 625
producción de leche por la, 584, 634-635
Mamotropas, 577t, 584
Manitol, edema cerebral tratado con, 482
acción diurética del, 249, 250t
Mano, movimientos finos de la, corteza premotora y, 426
Manómetro, medición de la presión arterial mediante, 103-104
Maratón, aspectos fisiológicos relacionados con el, 643-647, 644t, 648t
Marcapasos, cardíaco, auriculoventricular, 74
ectópico, 74, 88-89
intrínseco (nódulo sinusal), 73-74, 88
Mareo, ingravidez y, 337
Martillo, 401
Masculinización, androgénica, 591, 592, 598, 599
Mastocitos, 617
Matriz endoplásmica, 15
Mecanismo quimiosmótico, formación de ATP y, 17
mitocondrial, 526
Mecanorreceptores, 355, 361-362, 369
Meconio, 637
Médula, espinal, 362-375, 417-423
función motora y, 417-423
tracto corticospinal y, 426-429
tracto piramidal y, 426-429
tracto rubroespinal y, 427-428
interneuronas de la, 417, 421, 428
reflejos de la, 248, 422
sección transversal de la, 373-374, 422, 423
sistema nervioso autónomo y, 467-468
supresión del dolor y, 371-372
vías sensitivas de la, 362-375, 417-418
señales musculares en la, 418-421
sistema anterolateral en la, 363, 367
sistema columna dorsal-lemnisco medial y, 362-366
tracto neoespinotalámico en la, 370
tracto paleoespinotalámico en la, 370-371
ósea, linfocitos B procesados por la, 270
producción de eritrocitos y, 258-259
producción de leucocitos en la, 263-264

Megacolon, 519
Megaloblastos, anemia asociada con, 260
  aumento del tamaño de los eritrocitos y, 258
Meissner, corpúsculos de, 361, 366
  plexo de, 488-489
Melanina, retina protegida por la, 386
Membrana, basal, 402-404
  basolateral, túbulo renal, 202
  celular, 9-12, *9*
    aspectos funcionales de la, 11, 14-18, 29-35
    canales en la, 11,29-31
    distribución de líquidos y, 186-189, *189*
    movimientos de la célula y, 17-18
    naturaleza de la bicapa lipídica de la, 11, 29-30
    permeabilidad de la, 31-32, 38-39, 186-189, *189*
    proteínas de la, 11, 29-31
    respiratoria, 308-310
    transporte a través de la, 11, 14-18, 29-35
  luminal, 202-204
  nuclear, 9-10, *9*, *10*, 13
  periodontal, 615
  postsináptica, efecto de la acetilcolina sobre la, 51-52
  tectoria, 402, 403-404
  timpánica, 401
Membranas hialinas, enfermedad de las, 327
Memoria, 451-453, 460
  activa, 450
  células de, 271
Meninges, cefalea relacionada con las, 374
Menopausia, 627-628
  osteoporosis tras la, 615
Menstruación, *622,* 624-627
Merkel, discos de, 361-362
Meromiosina, *44*
Mesencéfalo, sistema reticular activador en el, 455-456
Metabolismo, 523-559
  aerobio y anaerobio, 528, 557-558, 645-646
  aminoácidos, 539-540
  cerebral, 482-483
  colesterol, 535-537
  hidratos de carbono, 523-529, 544, 596, 645-646
  líquidos, 531-537, 544-545
  mineral, 555
  neonatal, 640
  oxidativo, 525-527, 557-558
    contracción muscular y, 47-48
    fosforilación en el, 525, 526
  proteínas, 539-542, 545
  tasa del, 558-559
    regulación por el flujo sanguíneo local, 119-120
    regulación por las hormonas tiroideas, 587-589
Metafase, 25-26
Metarrodopsina, 387

Metaarteriolas, 107-108
Miastenia grave, naturaleza autoinmunitaria de la, 275
contracción muscular alterada por la, 53
Micción, 247-249
Micelas, digestión de las grasas y, 511
Microcirculación, 95-97, 107-114. Véase también *Arteriolas; Capilares; Vénulas*.
cerebral, 478-479, 481-482
estructura de la, 107-108
fuerzas y presiones en la, 108-114, *111*, 113t
intercambio de líquidos en la, 109-114
intercambio de nutrientes en la, 108-109
Microtúbulos, *10,* 13
características estructurales de los, *10,* 11, 13
características funcionales de los, 13
huso mitótico formado por los, 25
retículo endoplásmico y, *10,* 11, 13
Microvellosidades, intestinales, 511
Miedo, presión arterial influida por el, 128-129
respuesta del sistema nervioso autónomo al, 473
Mielocitos. Véase *Leucocitos.*
Migraña, 374-375
Miliosmol, 187
Minerales, 555
Mineralocorticoides, 591, 593-595
acción corticoide débil de los, 593
deficiencia de, 600
Miocardio, 153-159
naturaleza sincitial del, 63, 73
volumen de flujo sanguíneo en el, 118t
Miofibrillas, 43, *44*
bandas oscuras y claras en las, 43, *44*
bandas Z en las, 43-44, *44*
enlaces cruzados en las, 43, *44,* 45-46
Mioglobina, hierro en la, 259
Miopía, 381
Miosina, cinasa, 57
filamentos de, 43-47
músculo liso y, 56-57
fosfatasa, 57
movimiento ameboide y, 18
Mirada, movimientos oculares relacionados con la, 426
MIT (monoyodotirosina), 585
Mitocondria, 9, 10, *10*
ciclo del ácido cítrico en las, 12-13, 16, 525
compartimientos membranosos de la, 17
enzimas producidas por la, 12, 16
metabolismo de los ácidos grasos en la, 533-534
producción de ATP por las, 12-13, 16-17
producción de energía y, 12-13, 16-17
Mitosis, 13, 24-26
Mixedema, 590

Moco, intestino delgado y, 506-507
intestino grueso y, 507
saliva con, 502
secreción gástrica de, 502
sistema gastrointestinal y, 502, 506-507
vías respiratorias y, 295
Monocitos, 263-264, 265, 266
actividad fagocitaria de los, 264-267
macrófagos formados a partir de, 264-267
Monoglicéridos, absorción intestinal de, 513-514
Monosacáridos, absorción intestinal de, 513
transporte de membrana de los, 523-524
Monóxido de carbono, 317
Monoyodotirosina (MIT), 585
Motivación, mecanismos cerebrales relacionados con la, 455-460
Movimiento, alteraciones que influyen en el, 439-440
accidente cerebrovascular con afectación del, 429
amortiguación del, 439, 440
balismo, 439
cabeza, respuesta del sistema vestibular al, 431-432
cerebelo y control del, 438-440
ejecución subconsciente del, *441*
estimulación excesiva e insuficiente en el, 439-440
fino, 426
ganglios basales y control del, 440-445, *441*
lenguaje como, 426
mano, corteza premotora y, 426
médula espinal y, 417-423
nistagmo, 440
en sacudidas, 399, 439
ocular, 398-399
equilibrio y, 432-433
corteza motora y, 426
orientación espacial durante el, 361, 364, 366
planificación, secuencia y cronología del, 439
postural, 422, 438
velocidad e intensidad (cronología e incremento) del, 442
Mucosa, gastrointestinal, 487, 506-507
gástrica, 502-504, 517-518
Mujer(es), función sexual en las, 628, 629
grasa en las, corporal total, 643
masa muscular en las, 643
producción de androstendiona por las, 624
producción de FSH por las, 621-623, *622,* 627-628
producción de testosterona por las, 624
producción hormonal en las, 621-628, *622*, 631-635
pubertad en las, 624-625, 627
rendimiento deportivo de las, 643
sistema reproductor de las, 628, 629-635
Multiplicador de contracorriente, médula renal y, 215-216
Músculo, 43-64, 643-649
antigravedad, 429-430, 455-456
atrofia e hipertrofia del, 49, 646

blanco, 48
cardíaco, 63-64, 648-649
ciliar, modificación del tamaño de la pupila y, 380, 389
contracción del, 44-49
características energéticas de la, 47-48, 56-57
estructura de los filamentos durante la, 43-47, *44,* 55-56
fuerza de la, 46, 48, 56, 643-644, 644t
mecanismos de la, 44-47, 55-57, 63-64
músculo cardíaco y, 63-64
músculo liso y, 55-57
detrusor, presión vesical y, 247
efectos del ejercicio sobre el, 153-155, 643-649, 644t, 648t
efectos de la insulina sobre el, 602-603
esquelético, 43-54
estímulos sensitivos procedentes del, 418-420
excitación del, 51-54
fármacos que afectan al, 52-53
fisiología del, 43-49, 643-649
flujo sanguíneo en el, 118t, 153-155, 648-649
glucógeno en el, 47, 644t, 645-646
histología del, 43-45, *44*
inervación del, 51-53, 417-423
liso, 55-60
bronquial, 294
gastrointestinal, 487-488
sincitial, 55, 63
sistema vascular y, 101-102, 107
vejiga, 247
masa de, masculina y femenina, 643
masa total de, 49
metabolismo de la acetilcolina en el, 51-53, 58
metabolismo del calcio en el, 45, 46, 54, 57, 59, 60
miastenia y, 53
potencia del, 644, 644t
proporción de la masa corporal correspondiente a, 43
rojo, 48
terminales nerviosas en el, 51-53, 58, 417-423
tono del, 472
disminución del, 440
Mutación, definición de, 25

NADP (nicotinamida adenina dinucleotido fosfato), 553
Nariz, 295
área olfatoria relacionada con la, 411-412
Natriuresis, 248-249
hormona auricular y, 210
presión y, 133-134, 208, 224-225
Nefritis, interstitial, 252
Nefrona(s), *194,* 195, 202-207
como causa de disminución de, 251-253
envejecimiento y, 200
insuficiencia renal y, 230, 251-253
Nefrosclerosis, 252

Nematodos, bloqueo linfático causado por, 191
Neonato, ajustes necesarios en el, 638
desarrollo funcional del, 638-640
sistemas fisiológicos del, 639-640
Neostigmina, 474
efectos neuromusculares de la, 53
Nernst, ecuación de, 37-38, 349, 350
Nervio(s), glosofaríngeo, 411
neuralgia relacionada con el, 373
olfatorio, 413
óptico, 395
células ganglionares en el, 393
compresión del, glaucoma y, 383
pélvicos, micción estimulada por, 248
presión arterial percibida por el, 129
pudendo, vejiga estimulada por el, 248
raquídeos, inervación de los vasos sanguíneos atravesar de los, 125
activación muscular por los, 418-422
sacros, inervación del sistema gastrointestinal por los, 489
fibras parasimpáticas en los, 468
micción estimulada por los, 248
vago, 87, 126
fibras asintomáticas en el, 468
fibras gustativas en el, 411
inervación gastrointestinal por el, 489-490
Neumonía, 326-327
Neuralgia, glosofaríngea, 373
trigeminal, 373
Neurofisina, 582
Neurohipófisis, 575, 582-584. Véase también *Hipófisis, posterior.*
Neurona(s), 345-353
adrenérgicas, 469-470
capas retinianas de, 385, 390-396
cerebelosas, 436-437, *437*
circuitos de las, 360
colinérgicas, 469-470
convergencia y divergencia en las, 359
definición de, 345
elemento presináptico de las, 346
emisión continua de estímulos por las, 360
fisiología funcional de las, 346-353
grupos de, 357-360
inhibición por anteactivación en las, 359
inhibición por retroactivación en las, 360
interneuronas, 417-418, 421
magnocelulares, 395, 575, 582
motoras, *358*
α, 417
gamma, 417-419
médula espinal, 418-422
velocidad de conducción en las, *358,* 417-418
posganglionares, 467-468, 474

potencial de membrana de las, 349-351
preganglionares, 467-468
procesamiento de señales en las, 357-360
propioespinales, 418
receptor postsinápticos de las, 346, 347
Renshaw, 417
selección en las, 359
sensitivas, 357-360, *358,* 363
receptores de las, 355-356, 361-362, 369-370
vías nerviosas de las, 362-367, 370-375
transmisión sináptica entre, 346-353
excitadora, 349-352
fatiga de la, 360
inhibidora, 350-351
transmisores en las, 346-349
efectos de los, 347
moléculas de pequeño tamaño, 348
polipéptidos, 348-349
Neuropéptidos, transmisión sináptica mediante, 348-349
Neurotransmisores, 346-349
control del receptor postsináptico mediante, 347
dependencia del calcio de los, 346-347
efectos básicos de los, 347
función cerebral y, 456-457
sistema nervioso autónomo, 469-470
Neutralización, inducción de anticuerpos mediante, 272
Neutrófilos, 263-267
Niacina, 553
Nicotina, 474-475
Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), 553
Nigroestriado, sistema, 456
Nistagmo, cerebeloso, 440
Nitrógeno, buceo en aguas profundas y, 339-342, 340t
aspectos alimentarios relacionados con el, 549-550
elevado, 339-342, 340t
fisiología del intercambio de aire y, 305-308, 307t
intoxicación por, 339
presión parcial de, 305-308, 307t
requerimientos de proteínas relacionados con el, 549-550
Nociceptores, 361, 369
Nodos de Ranvier, 42
Nódulo sinusal, 65
bloqueo del, 88
ciclo cardíaco y, 65, 71, 72t, 73t, 73-74
efecto de marcapasos del, 73-74, 88
frecuencia de descarga del, 73, 73t
respuesta a la distensión del, 146
velocidad de conducción relacionada con el, 72t, 72-73
Noradrenalina, suprarrenal, 127, 468, 472, 591
centros vasomotores cerebrales y, 126-127
frecuencia cardíaca modificada por la, 75
función cerebral y, 456
función renal y, 198

movilización de las grasas y, 535
regulación del flujo sanguíneo y, 123
sistema nervioso autónomo y, 469-472
vasoconstricción y, 126-127
Núcleo(s), caudado, 440-442, *441*
celular, 9-10, *10*, 13
cerebelosos, 435-436, *437*
coclear, 405
columna dorsal, 363
dentado, 436, 439
emboliforme, 435-436
fastigial, 435-436
geniculado lateral dorsal, 395-396
geniculado medial, 405
globoso, 435-436
interpuesto, 435-436
magno del rafe, 371
olivar superior, 405
pálido, *441*, 443
paragigantocelular, 371
paraventricular, 218-219, 582-583
rojo, 427-429
salivatorio, 411
supraóptico, 218-219, 575, 582
talámico, *441*
tracto solitario, 411
ventrolateral posterior, 363-364
ventromedial, 411
vestibular, 436
Nucléolo, *10,* 13
Nucleoplasma, *10*
Nucleótidos, genes formados a partir de, 19-22
Nutrientes, 549-555. Véase también *Dieta; Alimento.*
determinación de la utilización de los, 549-550
flujo sanguíneo regulado por los, 118-119
líquido extracelular y transporte de, 4
transporte placentario de, 631

Obesidad, 551-552
cardiopatía isquémica y, 156
Obstrucción pilórica, 520
Odontoblastos, 615
Ohm, ley de, gasto cardíaco y, 146-147
Oído. Véase también *Sistema vestibular*.
mecanismos de la audición y, 401-406
Ojo, 379-400. Véanse también las partes específicas, p. ej., *Retina; Visión.*
acomodación del, 380-381, 399-400
enfoque del, 380, 399-400
líquido en el interior del, 382-383
movimiento(s) del, 398-399
área de Brodmann relacionada con los, 426
de búsqueda, 399

en sacudida, 399, 439
corteza motora y, 426
equilibrio y, 432-433
mirada en los, 426
nistagmo, 440
sensación de los, 399, 400
músculos del, 380, 400
presión en el interior del, 383
propiedades ópticas del, 379-383
protrusión del, 590
sistema nervioso autónomo y control del, 470-471
Olfato, 411-413
Oligoelementos, 555
Olor, 411-413
fecal, 515
Ombligo, dolor referido al, 373
Ondas, alfa, 463
cerebrales, 463-464
lentas, potencial de, 59, 487-488
Operador, activador, transcripción del ADN regulada por, 23
represor, transcripción del ADN regulada por, 23
Operones, 22-23
Opiáceos, 372
Opsinas, 386-387
Opsonización, 14
Óptica, ojo y, 379-383
Órgano(s), de Corti, 402-404
periventriculares, osmorreceptores en los, 583
profundos, dolor referido de los, 361, 372-373
circulación esplácnica y, 491, 494, 543
músculo liso de los, 55, 59
tendinoso (Golgi), 418, 421
volumen del flujo sanguíneo en los, 117-124, 118t
Orgánulos, 9-13, *10*
Orientación espacial. Véanse también *Equilibrio; Postura.*
sistema sensitivo y, 361-364
Orina, 193-233
ácida, 235-236, 238, 240
aclaramiento de «agua libre» en la, 216-217
alcalina, 235-236, 238-239
concentración de la, 214-216, 275
alteración en la capacidad de, 218
cuantificación de la, 216-217
dilución de la, 213-214, 215
cuantificación de la, 216-217
efecto de la ADH sobre la, 213-214, 218-221, 220t
eliminación de agua en la, 184t
formación de, 193-211
tratamiento diurético y, 248-249, 250t
Ortigas, reacción inmunitaria provocada por, 275
Oscuridad, adaptación de la visión a la, 389-390
Osmol, definición de, 32, 187
Osmolalidad, 32, 187

Osmolaridad, definición de, 187
Osmorreceptores, nivel de ADH regulado por, 218, 583
Ósmosis, 32, 187-189, *189*
Osteoblastos, 611
Osteoclastos, 611
Osteomalacia, 254
Osteoporosis, 615
Ovarios, ciclo menstrual en el, 621, 622, 626-627
  eje hipotalámico-hipofisario y, 621-622, *622,* 626-628
  hormonas del, 621, *622,* 624-626
  producción de folículos por los, 622-624
Ovocito, 623, 629-630
Ovulación, 622, 623
  falta de, 628
  menopausia y déficit de, 627
  temperatura corporal y, 625
Óvulo, 629-630
Oxalato, ion, inhibición de la coagulación por, 284
Óxido nítrico, regulación del flujo sanguíneo por el, 122-123
  derivado del endotelio, 199
  función renal y, 199
Oxígeno, aveolar, 299, 305-310, 307t, 334t
  buceo en aguas profundas y, 339-341
  consumo de, 647-648
    carga cardíaca y, 68
  deficiencia de, 325-329, 333-336
  difusión de, 308-312, 313
  efectos del ejercicio sobre el, 313-314, 316, 647-648
  exceso de, 340-341
  fisiología de la altitud y, 333-336, 334t
  flujo sanguíneo capilar modificado por el, 108
  flujo sanguíneo regulado por, 118-119, 130
    pulmonar, 299
  hemoglobina y unión del, 257, 314-317, *316*
  intercambio de aire y, 305-312, 307t
  intoxicación por, 341
  líquido extracelular y, 4, 7t
  metabolismo cerebral del, 482-483
  presión parcial de, 305-308, 307t, 314-317, *316*
    alta, 339-342, 340t
    baja, 333-337, 334t
  puro, 333-335, 334t
  radicales libres del, 340
  reactivo, 340
    mecanismo de defensa de eosinófilos con, 267
  regulación de la presión arterial y, 130
  respiración regulada por, 320-322
  tasa metabólica basal y, 559
  toxicidad del, 340
  transporte del, 257, 314-317, *316*
  transporte placentario de, 630-631
  utilización tisular de, 314, 316
Oxígeno-hemoglobina, curva de disociación, *316,* 315-317

Oxigenoterapia, 328-329
altitud y, 328, 333-336, 334t
hiperbárico, 342
Oxitocina, 458, 584, 633-635

P, onda, 65, 77, 82, 85
efecto de las arritmias sobre la, 88-89
Paccini, corpúsculos de, 362, 366
Palabras, ceguera para las, 449
Paladar blando, deglución y, 495
Palidotomía, tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante, 443
Páncreas, 504-505, 509-511
glucagón producido por el, 601-602, 605-607
hormonas del, 601-608
inflamación del, 519
insuficiencia del, 518-519
insulina producida por el, 601-605, 607-608
obstrucción de conductos en el, 519
Pancreocimina, 490, 493t, 497, 506
disminución del consumo de alimento por la, 551
estimulación del páncreas por la, 505
Papila(s), 410
óptica, 398
Paraaminohipúrico, ácido, aclaramiento renal cuantificado mediante, 211
Paralaje, 382
Parálisis, 53
deglución afectada por la, 517
Paranoia, 465
Pares craneales, fibras parasimpáticas en los, 468
inervación del sistema gastrointestinal por, 489
vía auditiva y, 403, 404
Parkinson, enfermedad de, 442-443
Partículas, eliminación de, linfáticos pulmonares y, 297
Parto, 633-634
oxitocina y, 458, 584, 633
Pelagra, deficiencia de niacina en la, 553
Pelo, 564, 565
Pene, tejido eréctil del, 618
Pentolinio, 475
Pentosa fosfato, vía de, 528
Pepsinógeno, 503
Péptido(s), angiogénesis estimulada por, 122-123
Perilinfa, 404
Perimetría, campos visuales en, 398
Período de eyección, *65,* 67
Peristaltismo, 490-491
control reflejo de la, 489-491, 497-499
esofágica, 495-496
faríngea, 495-496
gastrointestinal, 487-488, 490-491, 497-499
Peritoneo, dolor referido relacionado con el, 373

Permeabilidad, capilar, 107-108, 185, 301
capilar pulmonar, 301
difusión relacionada con la, 39, 186-189
placentaria, 630-631
potencial de membrana modificado por la, 31-32, 38-39
presión osmótica y, 186-189, *189*
transporte de membrana y, 31-32
Peroxidasa, tiroidea, 585-586
Peróxidos, radicales de los, 340
Persecución, movimientos oculares de, 399
Peso corporal, 183-184
Pezón, estimulación de la lactancia y, 634-635
pH, 235, 237. Véase también *Hidrógeno, ion.*
líquido extracelular, 7t, 243-244
Piamadre, 49
Piel, eliminación de agua a través de la, 184t
estrías moradas en la, 598
pérdida de calor a través de la, 561-562
plexo venoso de la, 106
volumen de flujo sanguíneo en la, 118t
Pielonefritis, 252
Pigmentación, excesiva, enfermedad de Addison y, 599
Pigmento(s), 386-387, 599
Pilocarpina, 474
Piloerección, frío como causa de, 564, 565
Pinocitosis, 14
Piridostigmina, 474
Piridoxina, 554
Pirimidinas, estructura genética relacionada con las, 19-21
Pirógenos, 564
Placa ecuatorial, mitosis, 26
Placa motora, potencial de, 52
Placas, accidente cerebrovascular debido a, 478
amiloide, 465
ateromatosas, 536-537
calcificación de las, 536
enfermedad de Alzheimer y, 465
Placenta, 630-631
Plaquetas, coagulación y, 281, 283-284
deficiencia de, 284, 285, 286
factor III derivado de, 283
tapón formado por, 281
Plasma, 110
intercambio de líquidos en el, 108-109, 110-114
líquido extracelular y, 184, 186t
presión osmótica coloide del, 110-112, *111*, 113t
presiones y fuerzas que influyen en él, 110-114, *111*, 113t
Plasmina, 285
Plasminógeno, 285
Pleura, derrames de la, 302-303
líquidos en la cavidad de la, 290, 302-303
presión relacionada con la, 148-149, 290, 302-303
Plexo, arteriovenoso, 106-108
coroideo, 479

de Meissner, 488-489
mientérico, 488-489, 498, 499, 519
sacro, 248
Poiseuille, teoría de, relacionada con, 99
enfermedad. Véase *Defensas del huésped; Inmunidad.*
Policitemia, 261
Polimorfonucleares, 263-267. Véase también *Leucocitos.*
Polipéptido, inhibidor gástrico, 605
pancreático, 601
Poros gustativos, 410
Posición corporal, sentido de la, 361-364, 432-433. Véase también *Equilibrio; Movimiento; Postura.*
Postura, control de la presión arterial relacionado con la, 129-130
cerebelo y, 438
reflejos medulares en la, 422
Potasio, canales para el, 39-42
contractilidad cardíaca y, 70
control del flujo sanguíneo relacionado con el, 123
efecto de la aldosterona sobre el, 593-595
elevado, 230
excreción de, 230-232
líquido extracelular y, 7t, 185t, 230-232
líquido intracelular y, 29, 185t
potencial de acción, 39-42
potencial de difusión relacionado con el, 37-39
potencial de membrana y, 37-42
saliva y, 502
transporte de membrana y, 29-35
Potencial, de acción, despolarización relacionada con el, 39-40
axones en la transmisión del, 39-42, 355
fase de reposo del, 39
fibras musculares, cardíacas, 64, 65, 71-72
esqueléticas, 53-54
músculo liso, 58-59
meseta del, 58-59, 64
ondas lentas y, 59, 487-488
en punta, 58
repolarización relacionada con el, 39, 41-42
secuencia de acontecimientos en relación con el, 39-42
umbral del, 40
inhibidor postsináptico, 350-351
de membrana, 37-39
de acción, 39-42. Véase también *Potencial, de acción.*
características físicas básicas del, 37-38
diferencia de concentración y, 37-38
endococlear, 404
músculo cardíaco, 64
músculo esquelético, 53
músculo liso, 58-59
músculo liso gastrointestinal, 487-488
receptor auditivo, 403-404
de reposo, 38-39. Véase también *Potencial, de reposo.*
umbral, 40

postsináptico excitador, 350-351
de reposo, 38-39
músculo cardíaco, 64
músculo esquelético, 53
músculo gastrointestinal, 487-488
músculo liso, 58, 487-488
neuronal, 349
PP, células, polipéptido pancreático secretado por las, 601
P-Q, intervalo, 65, 77
P-R, intervalo, 65, 77, 88
Precipitación, anticuerpos y, 272
Pregnenolona, 592, *592*
Presbiopía, 380
Presión, aórtica, 65, 65-68, 129-130
arterial, 101-104, 127-131. Véase también *Hipertensión*.
cálculo medio de la, 194
diuresis relacionada con la, 133-134, 208, 224-225
efectos sobre el cerebro de la, 477-478
ejercicio físico y, 128
gasto cardíaco y, 146-147, 149
hepática, 543
medición manométrica de la, 103-104
natriuresis estimulada por la, 133-134, 208, 224-225
naturaleza pulsátil de la, 97, 102-104
regulación de la, 127-131, 133-136, 142-143
barorreceptores en la, 129-131, 226
control rápido en la, 127-131, 142-143
hipotalámica, 458
a largo plazo, 133-136, *134*, 143-144
mecanismos de la, 127-131, 133-136, 142-144
neural, 125-131
nivel de sodio y, 133-136, *134*, 139-140
quimiorreceptores en la, 130
renal, 133-144, *134,* 199-200
sistema reflejo de la, 129-131, 142-143
sistema renina-angiotensina en la, 138-140, 143, 198-199
resistencia vascular y, 98-102
respuesta isquémica y, 131
atmosférica, 333-336, 334t
altitud y, 333-336, 334t
buceo a grandes profundidades y, 339-342, 340t
gasto cardíaco y, 148-149
hipoxia y, 328, 333-336, 334t
inspiración y, 305-308, 307t
barométrica, 333-337, 334t
de enclavamiento, capilar pulmonar, 298
hidrostática, capilar, 110-112, *111,* 113t
filtración glomerular y, 197, 208
flujo sanguíneo pulmonar y, 299-300
intrapleural, aumentada, 148-149, 290, 302-303
normal, 148-149, 290
de llenado, sistémica media, 149-150
osmótica, 32, 187

capilar, 110-114, *111*, 113t
coloide, 110-112, *111*, 113t
distribución de líquidos y, 186-189, *189*
regulación hipotalámica de la, 582-584
del pulso, 97, 102-103
sanguínea. Véase también *Presión arterial.*
aórtica, *65,* 65-68
arteriolar y venular, 97
auricular, izquierda, 298
derecha, 104-105, 145-146, *149,* 149-150
capilar, 97, 108-114, *111*, 113t
cerebral, 477-478
control hipotalámico de la, 458
elevada. Véase *Hipertensión*
embarazo y, 141-142
de enclavamiento, 298
flujo sanguíneo y gradiente de la, 98-100
hepática, 543
medición de la, 103-104
naturaleza pulsátil de la, 97, 102-104
presión del pulso, 97, 102-103
pulmonar, 97, 298, 300-303. Véase también *Vasculatura* pulmonar
regulación de la, sistema integrado para la, 133-144
neural, 125-131
renal, 133-144, 136
resistencia vascular y, 98-102
venosa central, 104-105
venosa, 101-102, 104-106
Proelastasa, digestión de la carne y, 510
Profase, 25
Progesterona, ciclo ovárico y, 621-627, 622
desarrollo mamario debido a la, 625
temperatura corporal influida por la, 625
Prognatismo, hormona de crecimiento en la etiología del, 582
Prolactina (PRL), 576, 577t
acción fisiológica de la, 577t, 634-635
lactancia estimulada por, 634-635
Prometafase, 25
Propranolol, 474
Proprioceptores, 361, 366, 432-433. Véase también *Equilibrio; Movimiento; Postura.*
Prostaglandinas, regulación del flujo sanguíneo y, 123-124
función renal y, 199
inflamación y, 597
Próstata, 618
Protanopia, 390
Proteína(s), absorción de, 513, 539-540
C, prevención de la coagulación por, 284
citoplásmicas, 9-12, 15
dieta elevada el, filtración glomerular influida por, 200
digestión de, 509-510, 539
efectos de la insulina sobre las, 604

energía procedente de las, 541
enlaces peptídicos en las, 22
formadoras de agujeros, células T citotóxicas secretores de, 274
G, segundo mensajero y, 347
receptores olfativos y, 412
glucosa derivada de, 528-529
inanición y, 552
líquido extracelular y, 185, 185t
líquido intracelular y, 185, 185t
membrana celular, difusión facilitada por, 29-31
metabolismo de las, 539-542, 545-546, 580
pérdida obligatoria de, 541
perforantes, 274
plasmáticas, 110-114, *111,* 113t, 539-540, 545, 546
regulación hormonal de las, 541-542
requerimientos nutricionales diarios de, 541, 549-550
síntesis de triglicéridos a partir de, 535
síntesis de, 19-26, 545, 546
tamponamiento acidobásico por, 236
Proteoglucano(s), bicapa lipídica y, 11
Protoplasma, 9-18, *10*
Protrombina, 281-284
Protuberancia, sistema reticular activador en la, 455-456
Proyección olivocerebelosa, 436
Prurito, receptores sensitivos del, 362
Pseudópodos, movimiento celular y, 17-18
Psicosis, 465
PTH. Véase *Hormona paratiroidea (PTH).*
Pubertad, 619, 624-625, 627
Pulmón, 289-329.
agente tensioactivo (surfactante) del, 291, 327
ausencia de, 327
atelectasia del, 327
capacidad funcional residual del, 292, 293
capacidad inspiratoria del, 292, 293
capacidad total del, 292, 293, *324*
capacidad vital del, 292, 293
distensibilidad del, 290, 297
enfermedad obstructiva del, 325-327
enfermedad restrictiva del, 325-327
expansión y contracción del, 289-291, 323-325
flujo máximo espiratorio del, 323-325, *324*
fuerzas elásticas del, 290
intercambio de aire y, 305-312, 307t
neonatal, 638
presiones en el, 290, 294
reflejo de insuflación del, 319
tejido fibroso del, 291
tensión superficial en el, 291
vías respiratorias del, 290, 294-295, 308, 325-327
volumen corriente del, 292, 292
volumen de reserva espiratoria del, 292, *292*
volumen de reserva inspiratoria del, 292, *292*

volumen residual del, 292, *292*, *324*
volúmenes y capacidades del, *292*, 292-294, 323-324, *324*
Pulpa, dentaria, 616
Pupila, acomodación y, 380, 389, 399-400
Argyll Robertson, 400
cambio del tamaño de la, 380, 389, 399-400
sistema nervioso autónomo y control de la, 399-400, 470
Purinas, estructura genética relacionada con las, 19-21
Purkinje, células, capa cerebelosa de, 436-438, *437*
fibras, 71-74, 73t
Pus, 266-267
Putamen, circuito, 440-441, *441*

QRS, complejo, *65*, 77, 82, *83,* 84-85
Q-T, intervalo, *65,* 77
Quemaduras, lesión por, shock secundario a, 177
Queratocono, 381
Quiasma óptico, 395
Quilomicrones, transporte de lípidos y, 514, 531
Quimiorreceptores, 355, 361-362, 369
moléculas inductoras de olor y, 412
regulación de la presión arterial y, 130
respiración regulada por, 321-322
sentido del gusto mediado por, 409-410
Quimiotaxis, movimiento ameboide y, 18
respuesta de los eosinófilos a la, 267
Quimo, 496-497, 504
Quimotripsina, pancreática, 504, 510
Quinina, sabor amargo de la, 409-410

R, onda, *65,* 77
Radiaciones, geniculocalcarinas, 395
infrarroja, calor corporal radiado como, 561-562
Radicales, 340
Radioinmunoanálisis, cuantificación hormonal mediante, 573-574
Raquitismo, deficiencia de vitamina D y, 554, 614
Ratke, bolsa de, 575
Reabsorción. Véase *Túbulos renales, reabsorción en los.*
Reacción lenta, sustancia de, anafilaxia y, 267
Reaginas, 275
Receptore(s), 355-357, 361-362
adrenérgicos, 469-470
auditivos, 403-404
baja presión, 129-131, 226
barorreceptores, 87, 129-131, 226
cardiopulmonares, 130-131
celulas pilosas, olfatorias, 412
detección de sonidos por, 403-404
vestibulares, 431, 432
colinérgicos, 469-470
dolor, 361, 369
fotorreceptores, 355, 385-390
gustativos, 410-411

insulina, 602
mecanorreceptores, 355, 361-362, 369
Meissner, corpúsculos de, 361, 366
Merkel, disco de, 361-362
muscarínicos, 469
naturaleza proteica de los, 347
nicotínicos, 469-470
nociceptores, 361, 369
olfatorios, 411-412
órgano piloso terminal, 362
osmorreceptores, 218, 583
Paccini, corpúsculos de, 362, 366
de presión baja, 129-131, 226
función renal, 129-131, 226
proprioceptores, 361, 366, 433
quimiorreceptores, 355, 361-362, 369
alimentos y fármacos y, 409-410
moléculas con olor y, 412
presión arterial regulada por, 130
respiración regulada por, 321-322
sentido del gusto debido a, 409-410
sistema nervioso autónomo, 469-470
táctiles, 355, 361-362, 369
terminaciones nerviosas libres, 361, 369
Rechazo, reacción de, 279
Recompensa y castigo, centros de, 453, 459
Reconocimiento, facial, 448
Recto, 498-499
Reflejo(s), Bainbridge, 146
barorreceptores arteriales y, 129-131
cardiopulmonar, 130, 219
coloileales, 490, 497-498
defecatorio, 489, 490, 499
distensión, husos musculares y, 419-420
duodenocólico, 498-499
enterogástrico, 490, 496, 497, 504
extensor cruzado, 421-422
gastrocólico, 490, 497, 498-499
gustativos, 411
Hering-Breuer, 319
medulares, 422
micción controlada por, 247-248
mientéricos, 490
percepción del sabor y, 411
peristálticos, 491, 498
retirada (flexores), 421-422
sistema gastrointestinal, 489-490, 497-499, 504
vestibulares, 432-433
Refracción, 380-381
Regaliz, efectos mineralocorticoides del, 593
Relajación isovolumétrica, *65,* 67, 69
Remodelación, ósea, 611
Renal. Véanse también entradas de *Riñón*.

Renina-angiotensina, sistema, 138-140, 143
Renshaw, célula de, 418
Repolarización, potencial de acción en la, 39, 41-42
Reproducción, replicación celular en la, 24-26
sistema femenino en la, 628, 629-635
sistema masculino en la, 617-620
Requerimientos diarios, calóricos, 559
proteínas y, 541, 549-550
Reserpina, 474
Reserva, cardíaca, 165-166
inspiratoria, volumen de, 292, *292*
Resistencia vascular, 98-100
arterial, 101-102, 133-136
gasto cardíaco y, 146-147
hepática, 543
neonatal, 638
Poiseuille, teoría de, relacionada con la, 99
pulmonar, 99, 300
renal, 135-138, 196-198
vasos en paralelo y en serie y, 99
venosa, 102, 104
Respiración, 289-329
ejercicio físico y, 322, 647-648
equilibrio acidobásico y, 235, 237-238, 244-245, 246t
inhibición fetal de la, 637
mecánica de la, 289-291
músculos de la, 289-290
neonatal, 639
regulación de la, centro cerebral para la, 319, 320-322
ritmo de la, 319, 359
trabajo de la, 291
vías respiratorias, 294-295, 308
Respuesta inflamatoria, cortisol y supresión de la, 596-597
defensa del huésped y, 264-267
estimulación de factores de crecimiento por la, 266
macrófagos en la 264-267
mediadores de la, 596-597
monocitos en la, 264-267
neutrófilos en la, 264-267
Retículo, endoplásmico, 9-12, *10*
aspectos funcionales del, 10-12, 15
estructura del, 9-10, *10*
lisosomas procedentes del, 12
microtúbulos del, *10,* 11, 13
rugoso y liso, *10,* 15
síntesis de productos por el, 11-12, 15
transporte de las vesículas producidas por el, 12, 15
sarcoplásmico, 54
Retina, 385-398
bastones de la, 381-382, 386-388
capas de la, 385, 390-396
circuitos nerviosos de la, 390-391, 395-396
potencial de membrana en la, 387-388

conos de la, 381-382, 386, 388-390
desprendimiento de la, 386
equilibrio y, 432-433
estudio oftalmoscópico de la, 382
neurotransmisores activos en la, 391
pigmentos de la, 386-387
Retinitis pigmentosa, 398
Retinol, visión y, 387
Retorno venoso, 145-146, *149,* 149-150
Retraso mental, hipotiroidismo como causa de, 590
Retroactivación, negativa, retardada, 8
homeostasis regulada por, 6-8
transcripción génica regulada por, 23
presión arterial, controlada por mecanismos de, 129
canal para el sodio en círculo vicioso debido a, 40
homeostasis regulada por, 6-8
inhibición neuronal por mecanismos de, 360
sistema osmorreceptor-ADH y, 218-219, 220t
sistema renal-corporal y, 134-135
transcripción génica regulada por, 23
tubuloglomerular, 199-200
Rh, sistema, 278
Riboflavina, 553
Ribosa, ARN y, 20
Ribosomas, *10,* 12-13, 21-22
Rinitis polínica, reacción inmunitaria en la, 275
Riñón, 193-254
curva de eliminación en el, 133-136, *134*
equilibrio acidobásico regulado por el, 235-245, *240*
fetal, 637
filtración en el, 193-196. Véase también *Tasa de filtración glomerular.*
flujo sanguíneo en el 193, 195-196, 198-200
alteración del, 140-142
hipertensión relacionada con el, 140-142
mecanismos de control en el, 120-121, 198-200
volumen del, 118t, 195-196
formación de orina por el, 193-211
agua libre en la, 216-217
efecto terapéutico diurético en la, 248-249, 250t
función excretora del. Véase *Excreción, renal.*
hipertensión y, *134,* 136-142
isquemia en el, 141
líquido extracelular regulado por el, 5, 133-136, *134*
neonatal, 639
presión arterial regulada por el, 133-144, *134*
presión del líquido intersticial en el, 112
presión sanguínea regulada por el, 133-144, *134*
sistema renina-angiotensina y, 138-140, 143
tasa de aclaramiento en el, 203t, 210-211
Ritmo circadiano, secreción de cortisol y, 597
Robo, síndrome del, 158
Rodopsina, visión y, 386-388

Rubéola, congénita, cardiopatía por, 170
Ruffini, órgano terminal de, 362
Ruidos cardíacos, 167-170
  fonocardiograma de los, 65, *65*
  Korotkoff, 103-104
  lesiones que modifican los, 168-170
  medición de la presión sanguínea y, 103-104
  de percusión, 103

S, células, 492t
S, onda, *65*, 77
Sabor, agrio, 409
  amargo, 409-410
  dulce, 409
  salado, 409
Saciedad, 458, 550, 551
Sacos nucleares, fibras musculares con, 418-419
Sacudidas, movimientos en, 399
Sáculo, 431-432
Saliva, 502
  enzimas en la, 502, 509
  estimulación nerviosa de la producción de, 411, 471, 502
  sistema nervioso autónomo y regulación de la producción de, 411
Sangre, líquidos y, 184, 186t
  materna, 630-631
  mezcla venosa de la, 314
  pérdida de. Véanse *Hemorragia; Shock.*
  reservorio de, orgánico, 106
    pulmonar, 298-299
    venoso, 105-106
  viscosa, 175
Sarcómero, 44, *44,* 46-47
Schlemm, canal de, 383
Secreciones gástricas, 492t, 502-504, 517-518
  factor intrínseco en las, 258, 503, 554
Secretina, 490, 492t, 505
Secuencia, de finalización de cadena, 21
  promotora, 21, 22-23
Sed, 220-221, 220t, 458
Segundos mensajeros 347
Semen, 618
Seno carotídeo, barorreceptores del, 129, 130
  síndrome del, frecuencia cardíaca y, 87
Serotonina, función cerebral y, 456-457
  sueño inducido por, 462
Sertoli, células, 619-620
Shock, anafiláctico, 178
  cardiogénico, 157, 165
  circulatorio, 173
  deshidratación y, 177
  destrucción intestinal y, 177
  dolor como factor contribuyente al, 177

fisiología del, 173-179
hemorrágico, 173-179
hipoglucémico, 604
hipovolémico, 173-179
irreversible, 176
neurogénico, 177-178
progresivo, 174-175
no progresivo (compensado), 173-174
quemaduras como causa de, 177
séptico, 178
tratamiento del, 176-178
traumático, 177
SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), 274
Sinapsis, 346
facilitación y fatiga en las, 352, 360
fisiología funcional de las, 346-349
memoria y, 451-453, *452*
retraso en las, 353
Sincitio, músculo cardíaco, 63, 73
músculo liso, 55, 63
Síndrome, de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 274
nefrótico, 230
Sistema(s), activador, reticular, 455-456
de amortiguación, 235-238, 241-242
amoníaco en los, 241-242
bicarbonato en los, 236-238, *240,* 241-245
equilibrio acidobásico regulado por los, 235-238, *240,* 241-245
fosfato en los, 236, 241
proteínas del, 236
anterolateral, 363, 367
sección del, 374
biliar, 506
obstrucción del, 546-547
endocrino, 569-635. Véase también las glándulas específicas, p. ej., *Páncreas.*
mecanismos básicos del, 569-573
gastrointestinal, 487-520. Véanse también las partes específicas, p. ej., *Estómago.*
absorción en el, 511-515
digestión en el, 509-511
enzimas del, 501-505, 509-511
vitamina B_{12} protegida de las, 258-259
fetal, 637
flujo sanguíneo en el, 491, 494
funciones secretoras del, 490, 492t-493t, 501-507, 509-511
hormonas producidas por el, 490, 492t-493t, 605
inervación del, 489-490
localización de la obstrucción en el, 520
motilidad del, 487-488, 490-491, 497-499
músculo del, 487-488
neonatal, 639-640
peristaltismo en el, 490-491, 497-499
reflejos del, 489-490

regulación nerviosa del, 488-490, 494
sistema nervioso autónomo en el control del, 471, 489, 501
transporte y mezcla de alimentos en el, 495-499
trastornos del, 517-520
de huesecillos, 401-402
lemniscal columna dorsal-medial, 362-366
límbico, 457-460
amígdala del, 460
corteza del, 460
hipocampo en el, 460
hipotálamo en el, 457-459
vías olfatorias relacionadas con el, 413
linfático, 114-116
circulación y, 114-116
circulación pulmonar y, 297, 303
flujo hepático y, 543-544
linfa, composición de la, 115-116
edematosa, 115-116, 191, 192
velocidad de flujo de la, 115
mecanismo de bomba del, 115
transporte de quilomicrones en el, 514, 531
líquido renal-corporal, 133-136, *134,* 143-144
factores nerviosos y hormonales en el, 226-228
líquido extracelular y, 224-225
motor, 417-445
cerebelo y, 435-440, *437*
corteza cerebral y, 425-429, *441*
función vestibular y, 430-433
ganglios basales en el, 440-445, *441*
médula espinal y, 417-423, 426-429
tronco encefálico y, 429-430
nervioso, 345-413. Véase también *Sistema nervioso autónomo; Sistema nervioso parasimpático; Sistema nervioso simpático.*
aspectos funcionales básicos del, 345-353
aspectos motores del. Véase *Sistema, motor*
aspectos sensitivos del. Véase *Sistema, sensitivo.*
circulación controlada por el, 125-131
diseño general del, 345
efecto de la hormona tiroidea sobre el, 589
entérico, 471, 488-489, 497-499
fetal, 637
neurotransmisores en el. Véase *Neurotransmisores*
receptores en el. Véase *Receptor(es)*
respuesta isquémica del, 131
sinapsis del. Véase *Sinapsis*
sistema vasoconstrictor controlado por el, 126-127
toxicidad por oxígeno en el, 340
vías del, 362-367, 370-375
nervioso autónomo, 467-475. Véanse también *Sistema nervioso parasimpático*; *Sistema nervioso simpático*.
actividades reguladoras del, 470-472
circulación controlada por el, 125-131, 471-472

descargas en masa del, 473
efectos farmacológicos sobre el, 473-475
fibras nerviosas del, 467-470
frecuencia cardíaca controlada por el, 70, 74-75
neurotransmisores en en, 469-470
organización básica del, 467-468
receptores del, 469-470
sistema gastrointestinal controlado por el, 471, 489
«tono» mantenido por el, 472
nervioso parasimpático, 467-475
actividades reguladoras del, 470-472
bronquiolos estimulados por el, 294-295
circulación y, 125-126
frecuencia cardíaca regulada por el, 70, 74, 87
inervación de la pupila por el, 399-400
micción controlada por el, 247-248
neurotransmisores en el, 469-470
organización básica del, 467-468
receptores en el, 469-470
salivación controlada por el, 411, 471, 502
«tono» mantenido por el, 472
nervioso simpático, 467-475
actividades reguladoras del, 470-472
cadena ganglionar del, 467-468
circulación regulada por el, 125-131
constricción de la vasculatura pulmonar por el, 299
descargas en masa del, 473
ejercicio físico y respuesta del, 153-155
flujo sanguíneo cerebral regulado por el, 478
frecuencia cardíaca regulada por el, 70, 75, 87
función renal regulada por el, 198
inervación de los vasos sanguíneos por el, 125-127
neurotransmisores en el, 469-470
organización básica del, 467-468
presión arterial controlada por el, 127-131
pupila inervada por el, 400
reabsorción tubular y, 210
reacción de alarma y, 473
receptores en el, 469-470
retorno venoso estimulado por el, 150
«tono» (vascular) mantenido por el, 101-102, 126-127, 472
respiratorio, «unidad» anatómica del, 308
aclaramiento ciliar en el, 18, 295
«espacio muerto» en el, 293-294, 311
revestimiento por membrana en el, 308-310
vías respiratorias, 294-295
reticuloendotelial. Véase también *Macrófagos.*
almacenamiento de hierro en el, 259-260
sensitivo, 355-413
audición y, 401-407
cerebelo y, 436
corteza cerebral y, 364-365, *441*
gusto y, 409-411

huso muscular y, 418-420
médula espinal y, 362-375, 417-418
olfato y, 411-413
receptores del, 355-356, 361-362, 369-370
velocidad de conducción en el, 357, *358*
vías nerviosas del 362-367, 370-375
visión y, 379-400. Véase también *Visión.*
urinario, 247-248
infección del, 252
obstrucción del, 197, 251
vestibular, 430-433, 436
Sístole, *65*, 65-68
extra, 88-89
presión sanguínea en la, 97, 102-104
Sobresalto, reacción de, 473
presión arterial influida por la, 128-129
Sodio, canales para el, potencial de acción de los, 39-42
bloqueadores de los, acción diurética de los, 249, 250t
círculo vicioso de retroactivación positiva en los, 40
rápidos, 64
potencial de acción y, 39-42
absorción intestinal de 512
aldosterona y, 512, 593-595
consumo de, 133-136, *134,* 139-140
curva de eliminación de, 133-136, *134*
eliminación renal del, 133-136, *134,* 139-140, 223-224
flujo sanguíneo controlado por el, 124
insuficiencia cardíaca y, 161-165
líquido extracelular y, 7t, 29, 185t, 213-221, 275
líquido intracelular y, 29, 185t
nivel plasmático de, 218
potencial de difusión relacionado con el, 37-39
potencial de membrana y, 37-42
presión arterial y con 133-136, *134,* 139-140
tasa de filtración glomerular del, 203t, 223-224
transporte de membrana y, 29-35
proteínas transportadoras, 204
Sodio-potasio, bomba de, 39-42, 593-594
Solubilidad, 305-306
transporte de membrana y, 29-31
Solutos, número de partículas de, 186-189, *189*
procesamiento renal de los, 201-211, 203t
tasa de difusión de, 108-109, 187
Somatomamotropina coriónica humana, 632-633
Somatomedinas, 581
Somatostatina, hipotalámica, 579t, 581
pancreática, 601, 607
Somatotropina. Véase *Hormona de crecimiento (GH)*
Soplos, 168-171
Sordera, nerviosa, 406-407
Starling, fuerzas de, 110
Stokes-Adams, síndrome de, 74, 88
Subtálamo, *441*

Succión, lactancia estimulada por, 634-635
Sudoración, 184t, 471, 562-563
Sueño, 461-463
  interferencia del dolor con el, 371
  REM, 461
Sulfatos, 185t
Superóxido, radicales libres de, 340
Surfactante (agente tensioactivo), pulmonar, 291, 327
Sustancias, extrañas, anticuerpos como defensa frente a las, 272
    eliminación de, linfáticos pulmonares y, 297
    fagocitosis de, 14, 264-265, 272-273
    respuesta de células T citotóxicas frente a las, 274
  gris periacueductal, dolor procesado en la, 371-372
  negra, *441,* 442-443
    actividad cerebral y 456-457
  químicas, dolor causado por, 369

T, células, clonos relacionados con las, 271
  citotóxicas, 273-274
  cooperadoras, 273-274
  génesis de, 270
  preformadas, 270-271
  respuesta inmunitaria y, 269-271, 273-275
  sensibilizadas, 271
  supresoras, 273-274
  timo y procesamiento de las, 270
T, onda, 65, 77, 82, 85
T, túbulos, 54, 64
T_3 (triyodotironina), 585-587
  efectos fisiológicos de la, 587-590
  inversa, 586, 587
  síntesis y secreción de, 585-586
T_4 (tiroxina), 585-587
  efectos fisiológicos de la, 587-590
  metabolismo de las proteínas y, 542
  síntesis y secreción de, 585-586
  unión a globulinas y transporte de, 586-587
Tabaco, consumo de, relación ventilación/perfusión alterada por el, 312
Tacto, 355, 361-362, 369
  áreas corticales relacionadas con el sentido del, 364-365
  discriminación espacial del, 366
  receptores del, 355, 361-362, 369
  vías nerviosas relacionadas con el, 362-367
Tálamo, 370-371, 373, 411, *441*, 453, 462
Taquicardia, auricular, 87, 89, 91
  paroxística, 89-90
  supraventricular, 89
  ventricular, 87, 90
Tasa de excreción neta de ácido, 242
Teca, células de la, 622-624
Tejido(s), adiposo, 532-533, 603-604, 619
    efectos de la insulina sobre el, 603-604

formación de estrógenos en el varón por el, 619
fetal, 443
lesión de, dolor causado por, 369-370, 373
presión hidrostática en el, 111-112
utilización de oxígeno por el, 314, 316
volumen del flujo sanguíneo en el, 117-124, 118t
Telofase, 26
Temblor, de intención (acción), 439, 440
parkinsoniano, 442-443
Temperatura, ambiente, dolor causado por la, 375-376
corporal, 561-565
central, 561, 564
ejercicio físico y, 649
elevación de la, 563-565
interleucinas y, 564-565
ovulación y, 625
pérdida de calor, mecanismos relacionados con la, 561-564
progesterona y, 625
punto de equilibrio de la, 564, 565, 625
regulación hipotalámica de la, 458, 563-564
sistema nervioso autónomo y control de la, 562-563
valores normales y límites de la, 7t, 561
Tensión superficial, 291, 327
Tentorio cerebeloso, 479
Tercer ventrículo, 479, 480
Terminaciones nerviosas libres, 361, 369
Termorreceptores, 355, 361-362, 369, 375
Testículos, 617-620
Testosterona, 617, 619
aumento de la masa muscular por la, 643
efectos fisiológicos de la, 542, 619, 643
metabolismo de las proteínas y, 542, 619
mujeres y producción de, 624
varones y producción de, 542, 617, 619, 643
Teta, ondas, 463
Tetanización, contracción muscular y, 49
Tetraetil amonio, 475
Tetralogía de Fallot, 170, 171
Tialina, 502, 509
Tiamina, 553
Tic doloroso, 373
Timina, 19-21
Timo, glándula, procesamiento de células T en el, 270
Tímpano, músculo tensor del, 401
Tiramina, 474
Tiritona, frío como causa de, 564, 565
Tiroglobulina, 585
Tiroides, glándula, 585-590
aumento del gasto cardíaco por acción del, 147, 164
aumento de tamaño del, 589-590
enfermedades del, 590
fisiología de la 585-586

hormonas del, 585-590
efectos fisiológicos de las, 587-589
movilización de las grasas y, 535
regulación de las, 577t, 579t, 589-590
síntesis y secreción de, 585-587
transporte de las, 586-587
unión a proteínas plasmáticas de las, 586-587
morfología de la, 585
tasa metabólica regulada por la, 587-589
toxicosis y, 147, 164
yoduro en la, 585-586
Tirosina cinasa, 602
Tirotoxicosis, aumento del gasto cardíaco por, 147, 164
Tirotropina (TSH), 576, 577t, 579t
glándula tiroides regulada por la, 577t, 589-590
Tiroxina (T_4), 585-587
efectos fisiológicos de la, 587-590
metabolismo de las proteínas y, 542
Tonicidad, soluciones y, 186-189, *189*
Tonómetro, presión intraocular medida con, 383
Toxemia del embarazo, 141-142
Toxicidad, amoníaco y, 541, 545
endotoxina, 175
oxígeno, 340
Toxicosis, tiroidea, 147, 164
Tracto, corticoespinal, 426-429
neoespinotalámico, 370
olfatorio, 413
óptico, 395
paleoespinotalámico, 370-371
piramidal, 426-429
solitario, 126, 129
vestibuloespinal, 430
Tranquilizantes, centro del castigo/recompensa inhibido por los, 459
Transcortina, 593
Transcripción, mecanismos genéticos de la, 20-22
Transducción, conversión del estímulo sensitivo mediante, 356
Transducina, 388
Transferrina, metabolismo del hierro y, 259-260
Transfusión, reacción a la, 277-278
shock tratado con, 176-178
Transporte activo, 14, 29, 33-35
bicapa lipídica y, 11, 29, 33-35
bomba sodio-potasio en el, 33-34
cotransporte y contratransporte en el, 34-35
glucosa en el, 523-524
membrana celular y, 11-14, 33-35
requerimientos energéticos del, 33
túbulo renal y, 202-204
Trasplante, 278-279
enfermedad de Parkinson tratada con, 443
Trastorno bipolar, 465
Traumatismo, shock relacionado con, 177

TRH (hormona liberadora de tirotropina), 578, 579t
Tricúspide, válvula, 65, 68
Trigémino, nervio, sensibilidad en la cara y, 363, 364
  neuralgia relacionada con el, 373
Triglicérido(s), 531-535. Véase también *Lípido(s).*
  lipasa de los, con respuesta a hormonas, 535
Tripletes de código complementario, 20, 21
Tripsina, pancreática, 504, 510
Triyodotironina (T_3), 585-587
  efectos fisiológicos de la, 587-590
  inversa, 586, 587
  síntesis y secreción de, 585-586
Trofoblasto, células del, 630, 632
Trombina, 282, 283
Trombocitopenia, 284, 285, 286
Trombomodulina, 284
Tromboplastina, tisular, 283
Trombosis, 122, 156, 286
Tromboxanos, coagulación y, 281
Tronco encefálico, 429-430
  audición y, 403
  estimulación de la micción y, 248
  fibras para el gusto en el, 411
  núcleos del rafe del, 457
  procesamiento del dolor en el, 370-371
  sistema nervioso autónomo y, 467
  sistema reticular en el, 455-456
Tropomiosina, 45
Tubérculo cuadrigémino, inferior, audición y, 405
  superior, visión y, 399
Tuberculosis, 327
Tubocurarina, efectos neuromusculares de la, 52
Tubuloglomerular, sistema de retroactivación, 199-200
Túbulos, renales, 193-211, *194*
    asa de Henle en los, 195, 205-206
    capilares de los, 193-196, *194*
    corticales, 195, 206
    distales, 195, 205-206
    efectos de la aldosterona sobre los, 593-595
    efectos terapéuticos diuréticos sobre los, 248-249, 250t
    equilibrio acidobásico y, 235-245, *240*
    formación de orina en los, 193-211, 213-217, 275
    insuficiencia renal y, 251-254
    medulares, 195, 206-207
    necrosis de los, 251
    osmolaridad en los, 213-218, 275
    proximales, 239, *240*
    reabsorción en los, 193-196, 201-210, 203t
      bicarbonato, 239-241, *240*
      cálculo de las, 211
      factores que influyen en la, 207-210, 208t
      regulación de la, 207-210, 208t
      tasa de, 202, 203t

secciones de los, 195, 205-207
secreción en los, 194, *194,* 201, 203t, 205
ion hidrógeno, 239-241, *240*
seminíferos, 617

Úlcera, 518
dolor referido de la, 373
péptica, 518
Ultrafiltración, renal, 202
Umbral, fenómeno de, 356, 358-359
potencial de, 40
Unión, de péptidos, síntesis proteica y, 22
neuromuscular, 51-53, 58, 417-423
Uracilo, ARN y requerimientos de, 20-21
Urea, indicaciones alimenticias relacionadas con la, 549-550
degradación de proteínas y, 541, 545
filtración renal de, 203t
Uremia, 253-254
Uretra, 247-248
masculina, salida del semen a través de la, 618
Útero, contractilidad del, 633-634
contracción del, 458, 584, 633
implantación del óvulo en el, 629-630
Utrículo, 431-432

v, onda, *65,* 66
Vacunación, 271
Vaina de mielina, axones revestidos por, 42, *358*
esfingomielinas en las, 536
Válvula(s)
aórtica, *65,* 68
estenosis de la, 102, 168-170
insuficiencia de la, 103, 169-170
sonidos cardíacos de la, 167-169
soplo por la, 168-170
auriculoventriculares, *65,* 68
sonidos cardíacos causados por las, 167
cardíacas, 167-168
ciclo cardíaco y, *65,* 68
lesiones que afectan a las, 168-171
músculos papilares de las, *65,* 68
soplos relacionados con las, 168-170
ileocecal, 488, 490, 497-498
mitral, ciclo cardíaco y, *65*, 68
estenosis de la, 170
sonidos cardíacos efectuados por la, 167, 170
soplos debidos a la, 170
pulmonar, *65*, 68, 167-168
ciclo cardíaco y, *65*, 68
sonidos cardíacos debido a la, 167-168
semilunar, *65,* 68
sistema linfático, 115

tricúspide, *65,* 68
venosas, 105
Varón(es), 643
función sexual de los, 618-620
hormonas producidas por los, 617-620
infertilidad en los, 620
producción de estrógenos por los, 617, 618, 619
producción de FSH por los, 617, 619
producción de testosterona por los, 542, 617, 619, 643
pubertad en los, 619
sistema reproductor de los, 617-620
Vasculatura pulmonar, 297-303
anatomía de la, 297
capilares de la, 298, 300-302, 313
constricción simpática de la, 299
edema y, 301-302
efectos del ejercicio sobre la, 300
flujo sanguíneo en la, 297-300
intercambio de aire y, 305-312, 307t
intercambio de líquidos y, 300-302
presión sanguínea en la, 97, 99, 298, 300-303
resistencia en la, 99, 300
transporte de dióxido de carbono en la, 314, 317-318
transporte de oxígeno en la, 313-317
Vasoconstricción, centro cerebral de regulación de la, 126-127
flujo sanguíneo regulado mediante, 119, 123-124
hipovolemia y, 583-584
presión arterial controlada mediante, 128
sistema nervioso simpático y control de la, 126-127, 472
tono vascular debido a la, 101-102, 126-127
Vasodilatación, centro cerebral de regulación de la, 126-127
ejercicio físico y, 153-155
flujo sanguíneo regulado mediante, 119, 123-124
nutrientes y metabolitos causantes de, 119
Vasomoción, flujo sanguíneo capilar pulsátil debido a, 108
flujo sanguíneo local regulado por, 119
Vasopresina. Véase *Hormona antidiurética (ADH).*
Vasos rectos, 195, 216
Vejiga, 247-248
Vellosidades, aracnoideas, 479, 480, 481
intestinales, 507, 511
placentarias, 630
Venas, 95-100. Véase también *Vénulas*; vasos específicos.
abdominales, 106
cava, 543-544
función de reservorio de sangre de las, 105-106
inervación de las, 101-102, 125-127
mecanismos de «bomba» relacionados con las, 104-105
porcentaje del volumen sanguíneo en las, 96
porta, 543
presión en las, 104-105
renal, *194*
resistencia vascular en las, 102, 104

subclavia, 114
tono simpático en las, 101-102
umbilical, 630, 638
válvulas en las, 105
yugular, 114
Ventana, oval, 401, 404
redonda, 402
Ventilación, 289-295
alveolar, 293-294, 310-312, 312t
efecto de la altitud sobre la, 335-336
ejercicio físico y, 647-648
equilibrio acidobásico y, 235, 238, 244-245
excesiva, 238, 245
ion hidrógeno y estimulación de la, 238
mecánica de la, 289-291
músculos de la, 289-290
perfusión y, 310-312, 312t
presiones en la, 290, 294
trabajo de, 291
vías de la, 294-295, 308
volúmenes y capacidades en la, 292, 292-294
Ventrículo(s), cardíacos, 63
bradicardia y, 87
contracción prematura del, 89
fibrilación del, 90, 157
función de bomba del, *65,* 65-70
latidos de escape en el, 74, 88
pérdida de latidos en el, 88
taquicardia y, 87, 90
vías de conducción de los, 71t, 71-73, 88-89
cerebrales, *479,* 479-481
lateral, 479, 480
Vénulas, 95-100
angiogénesis iniciada en las, 122
microcirculación y, 107-108
Vermis, 435
Vesícula(s), biliar, 506
seminal, líquido de la, 618
de transporte, 12, 13, 15
secretorias, *10,* 11, 13
sinápticas, 346-348
Vía(s), lemniscal medial, 362-366
respiratorias, 294-295
limpieza por acción ciliar de las, 18, 295
obstrucción de las, enfermedad pulmonar como causa de, 325-327
Vibración, frecuencia de, 366
detección del sonido y, 402-403
diapasón, 402
receptores sensitivos de la, 361-362, 366
Viscosidad, sanguínea, hematócrito y, 100
Visión, 382
adaptación a la luz en la, 389-390

adaptación a la oscuridad en la, 389-390
configuración del cristalino y, 381
contraste en la, 391, 393, 397
corteza cerebral y, 395-398
detección de colores en la, 389-390, 394, 397-398
errores de refracción en la, 381
fotoquímica de la, 387-389
líneas y bordes en la, 397
retina en la, 385-394. Véase también *Retina.*
vías nerviosas de la, 395-398
corteza visual en la, 395-397
núcleo geniculado en la, 395-397
Vitamina(s), A, 386-387, 553
B_1, 553
B_2, 553
B_6, 554
B_{12}, 554
factor intrínseco y protección de la, 258-259, 503, 553
C, 554
D, 554, 609-610
deficiencia de, 554, 614
insuficiencia renal y, 254
E, 555
deficiencia de, 555
K, 555
coagulación y requerimientos de, 282, 285, 554
deficiencia de, 554
Voltaje, apertura de canales iónicos mediante, 30, 39-40
Volumen, corriente, *292*, 292
de eyección 67, 648t, 648-649
residual, pulmonar, *292*, 292, *324*
sanguíneo, efecto de la altitud sobre el, 336
control renal del, 133-136, *134,* 143
distensibilidad vascular y, 102, 229
elevado, gasto cardíaco y, *149*, 150
indicador de dilución, medición del, 186t
neonatal, 639
reservorio pulmonar, 298
tipos de vasos y distribución del, 96
telediastólico, 67
Vómitos, 519-520
alcalosis causada por, 245-246

W, células, 392
Warfarina, acción anticoagulante de la, 286
Wernicke, área de, 448-450

X, células, 392, 395-397
Xenoinjerto, 278

Y, células, 392-393, 395-397
Yemas gustativas, 410

Yoduro, dieta y, 590
  glándula tiroides y requerimientos de, 585-586
Yunque, 401
Yuxtaglomerular, complejo, 199-200, 206

Z, bandas, fibras musculares y, 43-44, *44*
Zona, fasciculada, 591-592
  glomerulosa, 591
  pelúcida, 629
  reticular, *592*, 592